

**Einfluss des Ordnungsgrades auf die  
Tablettierparameter von ausgewählten  
Cellulose- und Lactosequalitäten**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)**

vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

von Apotheker Diplompharmazeut Hagen Gerecke  
geboren am 11. Mai 1962 in Blankenburg/Harz

## **Danksagung**

Diese Arbeit war nicht möglich ohne die Hilfe meiner Mentoren. Ich möchte auf diesem Wege Herrn Prof. Dr. Dres. h.c. H. Oelschläger für seine langjährige Unterstützung danken. Herr Prof. Dr. J.B. Mielck, Universität Hamburg, unterstützte und ermutigte mich in der Endphase der Arbeit. Herrn Prof. Dr. M. Dittgen, Schering AG, Berlin, danke ich für die Themenstellung und seine Hilfe bei experimentellen Untersuchungen.

Meinen Vorgesetzten, Kollegen und Freunden der Jenapharm GmbH & Co. KG danke ich für den ständigen Rückhalt und ihre Fürsorge. Besonders verbunden bin ich Frau Dr. Fricke, Herrn Dr. Hösel, Frau Held und Herrn Rauschenberg.

Meine wichtigste Stütze war jedoch meine Familie – Danke.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Einleitung</b>	5
<b>II Problemstellung</b>	8
<b>III Ergebnisse und Diskussion</b>	10
3.1 Auswahl der Tablettierparameter	10
3.1.1 Komplexe Modelle	11
3.1.2 Funktionen des Tablettierprozesses	13
3.1.3 Funktionen von Tablettierprozess und Messgrößen der Tablette	18
3.1.3.1 Presskraft und Porosität, Modelle der Kompressibilität	18
3.1.3.2 Presskraft und Festigkeit, Kompaktierungsmodelle	22
3.2 Cellulosen	26
3.2.1 Pulvertechnologische Untersuchung von Cellulosen	27
3.2.2 Kristallinität und Mikrokristallinität von Cellulosen	29
3.2.2.1 Bestimmung der Wahren Dichte	30
3.2.2.2 Thermoanalytische Abschätzung der „Mikrokristallinität“	32
3.2.3 Tablettierversuche und Eigenschaften der Tabletten	35
3.2.3.1 Tablettierparameter nach Leuenberger	40
3.2.3.2 Tablettierparameter nach Heckel	44
3.3 Lactose	47
3.3.1 Charakterisierung der HSM-Lactose, Messung der Kristallinität von Lactosen	49
3.3.2 Pulvertechnologische Untersuchung von Lactosen	52
3.3.3 Tablettierversuche und Eigenschaften der Tabletten	54
3.3.3.1 Tablettierparameter nach Leuenberger	56
3.3.3.2 Tablettierparameter nach Heckel	58
3.3.3.3. Ordnungsgrad von Lactose im Verlauf der Tablettierung	60

<b>IV Materialien und Methoden</b>	63
4.1 Materialien	63
4.2 Herstellung der HSM-Produkte	63
4.3 Tablettierung	64
4.3.1 Instrumentierung der Tablettenpresse und Aufzeichnung der Presskraftsignale	64
4.3.2. Kalibrierung der Tablettenpresse	64
4.3.3 Herstellung der Tabletten	65
4.4 Analytische Verfahren	67
4.4.1 Pulvertechnologische Untersuchungen	67
4.4.1.1 Trocknungsverlust	67
4.4.1.2 Partikelgröße	67
4.4.1.3 Schütt- und Stampfdichte	67
4.4.1.4 Auflichtmikroskopische Aufnahmen	67
4.4.1.5 Durchlichtmikroskopische Aufnahmen und Bildanalyse	68
4.4.2 Wahre Dichte	68
4.4.2.1 Schwebeverfahren	68
4.4.2.2 Heliumpyknometrie	69
4.4.3 Röntgendiffraktometrie	69
4.4.4 Differential Scanning Calorimetry	72
4.4.5 Mikrohärte der Tablettenoberseite	72
4.5 Parametrierung mathematischer Modelle	72
<b>V Zusammenfassung</b>	74
<b>VI Formelverzeichnis</b>	77
<b>VII Literaturverzeichnis</b>	78
<b>Lebenslauf</b>	95
<b>Selbständigkeitserklärung</b>	96



## I EINLEITUNG

Die Tablette ist die meist gebräuchliche Arzneiform der peroralen Applikation und damit ein wesentlicher Gegenstand der pharmazeutischen Forschung. Ein Ziel der wissenschaftlichen Studien sollte daher sein, ihre Herstellung sicherer und kostenbewusster zu gestalten. Dazu ist es notwendig, die pharmazeutische Technologie der Tablette theoretisch abzubilden, also Modelle des Tablettierprozesses und / oder der Tablette zu erarbeiten. Ein Modell versucht, Messwerte mathematisch zu erfassen und Parameter zu generieren, die den Prozess genauer beschreiben.

Messwerte für Modelle können einerseits dem Tablettierprozess entnommen werden. Presskräfte und Zeit stehen zur Verfügung, Wegverläufe des Tablettierwerkzeuges sind messbar. Daneben stehen Messwerte zur Verfügung, die am Produkt der Tablettierung, der Tablette gemessen werden. Beispiel dieser Messwerte sind verschiedenste Festigkeiten wie Bruch-, Zug-, Oberflächen- und Abriebsfestigkeiten sowie Zerfall der Tabletten und nicht zuletzt deren Wirkstofffreisetzung.

Die Pharmazie erweitert seit den grundlegenden Untersuchungen des Arbeitskreises Higuchi [115, 117, 229, 116, 228, 303] aus den 50er Jahren ihren Schatz an Tablettiermodellen permanent. Verschiedene Monographien wurden bereits erarbeitet, diese Tablettiermodelle zu sammeln und zu bewerten. Jedem Autor obliegt es jedoch, ein für seine eigenen Untersuchungen hilfreiches Modell auszuwählen und zu verwenden. Dazu ist die Systematik noch nicht weit fortgeschritten.

Eine kostengünstige Technologie der Tablettierung ist die Direkttablettierung. Mit dieser Technologie bietet sich die Möglichkeit, die Mischung von Wirkstoff und Hilfsstoff ohne weitere Verarbeitung, wie Granulierung, direkt zu Tabletten verpressen. Damit stellen sich hohe Anforderungen an die in der Direkttablettierung einzusetzenden Hilfsstoffe.

Die chemische Qualität der Hilfsstoffe ist durch Monographien der Pharmakopöen standardisiert. Der physiko-chemische Spielraum der Monographien ist demgegenüber oft weiträumig.

Die Molekulargalenik des Arbeitskreises Hüttenrauch [129, 130] bietet Untersuchungsmethoden und Definitionen, die diesen Spielraum ausloten. Professor Dr. habil. Reinhard Hüttenrauch studierte Pharmazie in Jena und Chemie in

Dresden. Seit 1961 bis zu seinem Tode im Jahre 1991 leitete er die galenische Forschungsabteilung des damaligen VEB Jenapharm / Jena. Hüttenrauch gelang es, der galenischen Abteilung von Jenapharm wissenschaftliches Profil und einen besonderen Stellenwert im Unternehmen zu verleihen. Er verdeutlichte, dass eine galenische „Veredelung“ den Gebrauchswert eines Wirkstoffes wesentlich steigern und damit die Galenik erheblich zur Effektivität eines Unternehmens beitragen kann. Heute ist das eine gültige Erkenntnis.

In den 50iger bis 70iger Jahren lag der Schwerpunkt seiner Tätigkeit auf chemischem Gebiet. Hervorzuheben sind seine Untersuchungen zur Stabilität von Antibiotika und Vitaminen, Wirkstoffgruppen, die für Jenapharm in dieser Zeit sehr interessant waren. Komplizierte Vitaminzubereitungen, wie die Multivitaminpräparate Summavit und Vitamin B-Komplex sind damals entwickelt und auf den Markt gebracht worden.



Reinhard Hüttenrauch  
(1929-1991)

Die Entwicklung der Galenik beeinflusste er nachhaltig, indem er versuchte, dieser Fachrichtung ihren empirischen Charakter zu nehmen. Über die Grenzen Deutschlands hinaus genoss Hüttenrauch ein bedeutendes wissenschaftliches Ansehen. Ein Großteil seiner 335 Publikationen befasste sich mit den Grundlagen der Arzneistoffformulierung, davon 153 mit der Molekulargalenik, jenem Arbeitsgebiet das

galenisch relevante Stoffeigenschaften und –prozesse auf molekularer Ebene beschreibt. An Hand von Modellen konnte Hüttenrauch den sogenannten

Ordnungsgrad als wesentliches Merkmal eines Feststoffes nachweisen und zeigen, dass ein bestimmter Fehl Ordnungsgrad (Strukturdefekt) großen Einfluss auf die Wirkung einer festen Arzneiform besitzt. Diese Erkenntnis setzte er gezielt bei der Entwicklung fester Steroidhormon-Zubereitungen ein und prägte nachhaltig die Herstellungstechnologie niedrig dosierter Steroidhormon-Präparate bei Jenapharm. Den Gedanken des Ordnungsgrades übertrug Hüttenrauch auch auf halbfeste und flüssige Systeme. Analog der *Hofmeisterschen* Ionenreihe stellte er nichtdissoziierende organische Verbindungen, die in der Galenik häufig als Hilfsstoffe Verwendung finden, zu einer lyotropen Reihe der Nichtelektrolyte zusammen. Mit dieser Kenntnis konnten wichtige Eigenschaften von Wirk- und Hilfsstoffen in

---

wäßrigen Systemen vorausgesagt und berücksichtigt werden [zitiert aus: Dr. S. Fricke, Dt. Apoth. Ztg. 1991,131(19), S. 984]

Cellulose wird in vielen Qualitäten als pharmazeutischer Hilfsstoff für die Tablettierung angeboten. Demgegenüber stehen lediglich zwei Monographien in den wichtigsten Pharmakopöen wie beispielsweise The National Formulary NF20, 2002 oder Europäisches Arzneibuch 4. Ausgabe, 2. Nachtrag, 2002. Diese standardisieren Pulvercellulose und mikrokristalline Cellulose.

In zahllosen Arbeiten ist bereits die Tablettierung von Cellulosen mittels mathematischer Modelle bewertet worden, da Cellulose exemplarisch als Hilfsstoff mit im wesentlichen plastischer Verformung herangezogen wird. Unter molekulargalenischen Gesichtspunkten ist dagegen die Einschätzung der Tablettierbarkeit von Cellulosen nicht trivial [135].

Lactose ist ein weiterer, breit genutzter Hilfsstoff der Tablettierung. Deren Tablettiereigenschaften sind gleichfalls hervorragend untersucht. Lactose wird in Untersuchungen gern als Modellsubstanz für sich unter Fragmentation verformende Substanzen eingesetzt.

$\alpha$ -Lactose-Monohydrat bietet durch seine ausgeprägte Kristallstruktur nur geringe Möglichkeiten der molekulargalenischen Interpretation. Die Beeinflussung des Ordnungsgrades ist nur durch zusätzliche Verfahren möglich. Die HSM-Technologie erzeugt durch schnelles Erhitzen und sofortiges Abkühlen des Hilfsstoffes eine weitgehend amorphe Lactosequalität. Da diese Technologie zur Herstellung fester Dispersionen entwickelt wurde[73], sind die Tablettiereigenschaften der so hergestellten amorphen Lactosequalität bislang noch nicht untersucht worden.



## II PROBLEMSTELLUNG

Der Ordnungsgrad von Substanzen kann sich in unterschiedlichem Ausmaß auf seine pharmazeutischen Eigenschaften auswirken. Leider wird in der Standardisierung der Substanzen durch die Pharmakopöen auf diesen Aspekt kaum Rücksicht genommen. Einige Arbeiten [97, 236, 214, 169, 156] beschäftigen sich mit dem Einfluss des Ordnungsgrades auf die Tablettierbarkeit eines Wirkstoffs. Dabei erweist sich meist die Variation des Wirkstoffes mit dem geringeren Ordnungsgrad (erhöhte Anzahl Kristallfehlstellen, höhere Feuchte, niedrigschmelzende Modifikation) als die besser tablettierbare. Gleichartige Untersuchungen mit Tablettierhilfsstoffen wurden bislang kaum durchgeführt.

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit waren daher zwei der meist gebrauchten direkttablettierbaren Hilfsstoffe: Mikrokristalline Cellulose sowie Lactose-Monohydrat. Vor allem für Mikrokristalline Cellulosen stellt der Markt eine breite Auswahl an Marken und Typen zur Verfügung. In Voruntersuchungen für die vorliegende Arbeit waren unterschiedliche Ordnungsgrade messbar [68]. Noch größere Unterschiede dürften im Ordnungsgrad zwischen mikrokristalliner Cellulose und direkttablettierbaren Pulvercellulosen bestehen.

Im Falle der direkttablettierbaren Lactosen sind geringe Differenzen im Ordnungsgrad kristalliner Lactosen zu erwarten. Daher sollten in der vorliegenden Arbeit eine kristalline Lactose mit einer agglomerierten sowie einer nachträglich amorphisierten Lactose verglichen werden.

Die Eigenschaften dieser Hilfsstoffe sollen nicht durch weitere Verfahren, wie beispielsweise Granulierung, beeinflusst werden. In diesem Sinne ist auch auf den Einsatz jeglicher Mischungen zu verzichten. Damit muß dann auf Messungen der Wirkstofffreisetzung verzichtet werden, da kein Wirkstoff enthalten ist. Die zur Tablettierung notwendige Stempelschmierung muß ohne Zumischung von Schmiermitteln zum Hilfsstoff gewährleistet werden.

Der geläufige Begriff der Tablettierbarkeit lässt sich schwer als einheitlicher Zahlenwert oder Messparameter fassen. Eine Vielzahl von messbaren Parametern des Tablettierprozesses und der Tablette steht zur Verfügung, die in verschiedene mathematische Modelle eingehen.

---

Aus einer Übersicht der in der Literatur beschriebenen mathematischen Modelle der Tablettierung sollen zwei in der Arbeit anzuwendende mathematischen Modelle ausgewählt werden. Diese sollten Modelle sein, die einerseits Bezugspunkte zum Ordnungsgrad der Pressmasse erkennen lassen und andererseits Messparameter benutzen, die mit der vorhandenen experimentellen Ausrüstung erfassbar sind.

Zusammengefasst bestand die Aufgabe darin, fünf verschiedene Cellulosen sowie drei verschiedene Lactosen unter definierten Bedingungen zu tablettieren. Die Parameter Presskraft, Porosität und Festigkeit sind zu erfassen. Mit Hilfe von zwei mathematischen Modellen, dem Modell der Pulverkompression nach Leuenberger und der Heckel-Gleichung, ist zu untersuchen, ob der Ordnungsgrad von Hilfsstoffen die Tablettierung beeinflusst.

### III ERGEBNISSE UND DISKUSSION

#### 3.1 Auswahl der Tablettierparameter

Während des Tablettierprozesses oder im Anschluss daran können Messgrößen aufgenommen und miteinander über Funktionen in Beziehung gesetzt werden. Aus so gebildeten Funktionen können mehr Aussagen zum Prozess erhalten werden als aus den Messwerten allein.

Tab. 3.1.1. Übersicht über eine Auswahl mathematischer Funktionen, die zur Modellierung der Tablettierung verwendet werden

Modelltyp	Messgrößen	Funktion
Komplexe Modelle	Statistische Methoden	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Statistische Versuchsplanung</li> <li>➤ Optimierungsmethoden</li> <li>➤ Hauptkomponentenanalyse</li> </ul>
	räumliche Auflösung der Tablette	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ lokale Pressdruckverteilung</li> <li>➤ Fraktale Geometrie / Perkolationstheorie</li> </ul>
Funktion des Tablettierprozesses	Kraft/Zeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Geometrie der Kraft/Zeit-Kurve</li> <li>➤ Flächenquotienten</li> <li>➤ modifizierte Weibull-Funktion</li> </ul>
	Kraft/Weg	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hyperbelgleichung</li> <li>➤ Energie- und Arbeitsbilanz</li> </ul>
	Kraft/Zeit, Weg	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tablettierleistung</li> <li>➤ viskoelastische Untersuchungen</li> </ul>
	Kraft/Kraft	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ R-Wert</li> <li>➤ Reibungskoeffizienten</li> </ul>
Funktion von Tablettierprozess und Messgrößen der Tablette	Kraft/Porosität	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Logarithmische Abhängigkeiten</li> <li>➤ Kawakita-Gleichung</li> <li>➤ Gleichung nach Cooper und Eaton</li> <li>➤ Heckel-Gleichung</li> </ul>
	Kraft/Festigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Reaktionskinetik</li> <li>➤ Work Potential</li> <li>➤ Cohäsionsindex</li> </ul>
	Kraft/Porosität, Festigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Modell der Pulverkompression von Leuenberger</li> </ul>

Zur Beschreibung der pharmazeutischen Technologie der Tablette steht eine Reihe von Funktionen als mathematische Modelle zur Verfügung, von denen in dieser Arbeit nur eine Auswahl beschrieben ist. Weitere mathematische Modelle der Tablettierung sind in Übersichten [154, 157, 174, 198, 217, 334, 38, 318, 39, 43, 245, 194, 4] publiziert.

In Tab. 3.1.1 wird eine Systematik mathematischer Modelle der Tablettierung in drei Modelltypen versucht. Einen recht allgemeinen Modelltyp bilden mathematische Modelle komplexer Natur, die Messgrößen und Funktionen miteinander verknüpfen. Ein zweiter Modelltyp kommt ohne Messgrößen der Tablette aus. Hier werden lediglich Aspekte des Tablettierprozesses verwendet. Der dritte Modelltyp verwendet Messgrößen des Produktes Tablette, z.B. Porosität oder Festigkeit und setzt diese mit Messgrößen des Prozesses der Tablettierung, wie die maximal auftretende Presskraft, in Beziehung.

In den nachstehenden Abschnitten soll eine kurzgefasste Zusammenstellung von Modellen der pharmazeutischen Technologie der Tablette und der Tablettierung gegeben werden. Gleichzeitig ist die Auswahl der in der Arbeit anzuwendenden Modelle zu begründen.

### 3.1.1 Komplexe Modelle

Die **statistische Versuchsplanung** gibt Möglichkeiten, Wechselwirkungen zwischen einer begrenzten Anzahl Faktoren in einem begrenzten Versuchsraum zu ermitteln. Einfachere Versuchspläne werden meist mit Hilfe der Varianzanalyse und Regressionsmethoden [36, 329, 210, 323], neuerdings mittels neuronaler Netze [268] ausgewertet. Ergebnisse höherer Versuchspläne können mit Antwortflächen (contour plots) visualisiert werden [284, 24, 56, 57, 219, 307].

Das Design der verwendeten Versuchspläne ist von der Anzahl der untersuchten Faktoren und den erwarteten Wechselwirkungen abhängig:

- $2^k$ -Design erlaubt die Untersuchung von linearen Zusammenhängen [277, 263, 62].
- höhere Versuchspläne zur Ermittlung von Optima [46, 87, 33, 96, 219, 323, 322, 127].

- Central composite design-Pläne zur Prüfung quadratischer Abhängigkeiten [82, 270, 44, 271].
- Optimierte Versuchspläne wählen aus der möglichen Versuchsmatrix Versuche mit maximalem Informationsgehalt [200].
- Versuchspläne im mixture design speziell zur Untersuchung von Mischungen und Rezepturen [166, 167, 311, 31, 45, 220].

**Optimierungsmethoden** können sowohl als Anleitung der experimentellen Versuchsdurchführung als auch zur Berechnung von Näherungslösungen komplizierter mathematischer Modelle genutzt werden. Eine einfache Optimierungsmethode ist die Simplex-Methode [89, 29, 30, 284], gegebenenfalls erweitert durch eine stochastische Methode der Extremwertsuche [253].

Als statistisches Verfahren zur Verknüpfung von Parametern mehrerer mathematischer Modelle oder Messgrößen dient die **Hauptkomponentenanalyse**. Dafür wurden in [29, 272] mit Versuchsplänen gewonnene Daten herangezogen. Podczeck und Wenzel [253, 254, 255, 256] untersuchten Abhängigkeiten von mechanischen Messwerten und Modellparametern und konnten selten Parameter mit Redundanz aussondern. Meistens beschrieb nur die Gesamtheit aller gewonnenen Parameter das untersuchte System ausreichend.

Statistische Versuchsplanung, Optimierungsmethoden und Hauptkomponentenanalyse erstellen ein mathematisches Modell der eingeschlossenen Versuche. Rückschlüsse auf allgemeine Zusammenhänge können diese Modelle in der Regel nicht leisten.

Die meisten mathematischen Modelle betrachten die Tablette als homogenes Ganzes. Lokale Differenzen der **Pressdruckverteilung** in der Tablette konnten mittels überdimensionierter Presslinge direkt über die scheinbare Dichte / Porosität [308, 129, 246] gemessen werden.

Den über die Änderung der wahren Dichte gemessenen Ordnungsgrad von Cellulosen wandten Hüttenrauch et al. zur Ermittlung des Einflusses von Tablettenform, Schmierung und Presskraft auf die Pressdruckverteilung an [150,

141, 133]. Die Autoren referierten weitere Ansätze zur indirekten Messung der Pressdruckverteilung [150].

Weitere Indizien auf die Pressdruckverteilung in Tabletten sind Härteunterschiede zwischen Tablettenober- und -unterseite [321, 59, 60], die Ausrichtung von Steinsalzkristallen an der Oberfläche von Tabletten [19, 18] oder Messung von Enzymaktivitäten tablettierter Enzyme [90].

Mit der **Fraktalen Geometrie** [209] stehen Werkzeuge zur Verfügung, die eine verbesserte Beschreibung realer Geometrien erlauben. Die Perkolationstheorie konnte erfolgreich Poren in Matrixtabletten verzögerter Freisetzung [35, 265, 34] modellieren. Weitere Anwendungen auf Tablettierphänomene stellte Leuenberger [195] zusammen. Methoden der Fraktalen Geometrie waren zudem erfolgreich bei Re-Interpretation eingeführter mathematischer Modelle der Tablettierung [195, 199, 193, 149, 148, 175, 177, 214].

Optimierungsmethoden gelangen in der vorliegenden Arbeit bei der Berechnung von Parametern nichtlinearer Modelle zur Anwendung. Die Aufgabenstellung bietet keinen begrenzten Versuchsraum, so dass statistische Versuchspläne nicht einsetzbar sind.

Die Anwendung der Fraktalen Geometrie auf Ordnungsgradzustände der Tablettierung wäre ein interessantes Untersuchungsgebiet, das jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt hätte.

### 3.1.2 Funktionen des Tablettierprozesses

Die **Geometrie der Presskraft/Zeit-Kurve**, z.B. Maximum der Oberstempelpresskraft, maximaler Anstieg, Wendepunkt der Kurve, Fläche unter der Kurve, etc. dienen [42, 310, 210, 118] als Parameter der Tablettierung.

**Flächenquotienten** der Presskraft/Zeit-Kurve entwickeln dieses Konzept weiter. Die Fläche unter der Kraft/Zeit-Kurve wird durch Projektion von Teilvorgängen des Pressvorganges in verschiedene Abschnitte geteilt. Emschermann und Müller [81, 223] nutzten den Quotient der Flächen, die das Lot des Presskraftmaximums trennt. Rein elastische Pressungen geben symmetrische Kurven und einen

Flächenquotienten von 1. Weitere Schemata von Flächenrelationen der Kraft/Zeit-Kurve an Excenterpressen stellen [329, 328, 168] vor.

Der Arbeitskreis um Schmidt entwickelte eine adäquate Form mathematischer Modelle zur Beschreibung der Presskraftabläufe bei Rundläuferpressen [283, 279, 280, 161, 281, 187, 314, 282, 168].

Zur Parametrisierung der Asymmetrie von Presskraft/Zeit-Kurven, gewonnen auf Excenterpressen, wurde erfolgreich [63, 64, 65, 166, 167] die von Weibull [320] erstellte Funktion für den Körnungsparameter der RRSB-Verteilung angepasst. Die "rechtsschiefe" **Weibull-Funktion** wird zu einer "linksschiefen", modifiziert durch Spiegelung an der Ordinate:

$$P(t) = \frac{\gamma}{\beta} \cdot \left(\frac{t}{\beta}\right)^{\gamma - \alpha} \cdot e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^{\gamma}} \quad (\text{Gleichung 3.1.})$$

Insbesondere der Parameter  $\gamma$  erlaubt eine Beurteilung des Verformungsmechanismus. Der Einfluss von Mischungen auf die Parameter der modifizierten Weibull-Funktion wurde in [214] beschrieben. Diese Funktion wurde im Arbeitskreis weiter modifiziert [168, 249]. Eine weitere statistische Verteilungsfunktion [94] diente Shlieout und Zessin [295, 296] zur Beschreibung der Kraft/Zeit-Kurve.

Führer und Parmentier [99] beschreiben die Kraft/Weg-Kurven mit einer **Hyperbelgleichung**:

$$(s - a)(p + b) = C \quad (\text{Gleichung 3.2.})$$

Als Messgrößen dienen Presskraft ( $p$ ) und Oberstempelweg ( $s$ ). Die Hyperbelkonstanten  $a$ ,  $b$  und  $C$  werden zur Stoffcharakterisierung eingesetzt [98, 240]. Der Parameter  $a$  wird als Höhe der Substanzsäule in der Matrize bei sehr hohem Druck gedeutet [240]. Die Größe  $C$  hat die Dimension einer Arbeit, interpretiert als mechanische Energie, unter der die irreversible Verformung abläuft. Als Quotient beider Hyperbelparameter ergibt sich eine Kraft, die als Fließspannung der Pulversäule bezeichnet wird. Die Kraftgröße  $b$  wäre die Kraft, die für eine Kompression von unendlich großer Porosität zur Porosität 0 nötig wäre [100].

Quartile der Kraft/Weg-Kurve beschreiben den Presskraftverlauf [8], dabei wurde eine „effektive Kraft“ aus dem geometrischen Mittel aus Ober- und Unterstempelpresskraft berechnet.

Bereits der Arbeitskreis um T. Higuchi bestimmte die **Energiebilanz** während der Tablettierung [228] als Integral unter der Kraft-Weg-Kurve durch Planimetrieren. Der Energieumsatz in der Tablette konnte später direkt über die Wärmetönung der Presslinge bestimmt werden [28, 99]. Unabhängig von der Presskraft werden 90 % der eingetragenen Energiemenge in Wärme umgesetzt.

Dürr, Hanssen und Harwalik [79] berechnen aus dem Kraft-Weg-Diagramm eines Presszyklus drei Flächen, die analog [228] Energiebeträge darstellen.

Die Gesamtenergie ( $E_{max}$ ) entspricht der Energie, die eine Tablettenmaschine leisten würde, wenn die Presskraft ab dem unteren Eintauchpunkt des Oberstempels linear zunehmen würde. Der Fläche innerhalb der Hysterese sei  $E_2$ . Die Fläche  $E_3$  ist die von absteigendem Ast der Kurve und dem Lot des Maximums auf die Weg-Achse umschriebene, sie entspricht der Rückdehnungsenergie. Die Fläche  $E_1$  wird vom ersten Ast der Kraft-Weg-Kurve und der Geraden Eintauchpunkt-Maximum begrenzt (Gleichung 3.3.).

$$E_{max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad (\text{Gleichung 3.3.})$$

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Energieaufnahme der Tablette ( $E_2$ ) vom aufgewendeten Pressdruck ( $P$ ) wurde folgender allgemeiner Zusammenhang festgestellt [79]:

$$E_2 = \frac{E_{2\infty} \cdot P}{b + P} \quad (\text{Gleichung 3.4.})$$

$E_{2\infty}$  entspricht der Energieübertragung auf die Tablette bei unendlich großem Druck. Substanz- und Rezeptureinflüsse auf Parameter des Energiemodells nach Dürr et al. wurden in [101, 315, 306, 266, 291, 300, 264, 3, 128] untersucht. Parallelen zu anderen Modellen der Tablettierung konnten Kala et al. sowie Hoblitzell et al. in [156, 119] aufgezeigen.

de Blaey und Poldermann [54, 55, 41] berechneten mit aus Kraft-Weg-Diagrammen gewonnenen Parametern **Arbeitsbilanzen**. Neben der Oberstempelarbeit bestimmten sie die Unterstempelarbeit durch Integration der Unterstempelkraft über



dem Oberstempelweg. Die Differenz zwischen Ober- und Unterstempelarbeit wurde als Wandreibung gewertet (Gleichung 3.5).

$$WWF = \int (UPF - LPF) dD \quad (\text{Gleichung 3.5.})$$

Der Netto-Energieeintrag [55, 236, 310, 239, 235] in die Tablette ist die Differenz von Unterstempelarbeit und Wandreibung. Dieser Netto-Energieeintrag reflektiert jedoch nicht ausschließlich die für die Bildung interpartikulärer Bindungen erforderliche Arbeit [126, 259]. Einen ähnlichen Parameter entwickelten Celik et al. [218, 39] mit der „Total Work of Compaction“.

Da der Unterstempel keine Arbeit verrichten kann, solange er stationär ist, schlugen Järvinen und Juslin [151] für den Begriff "Wandreibung" Gleichung 3.6 vor. Die Abkürzungen entsprechen den englischen Begriffen für Arbeit der Wandreibung (*WWF*), Oberstempelkraft (*UPF*), Unterstempelkraft (*LPF*) und Weg (*D*). Mit dieser Gleichung konnte die Arbeit der Wandreibung genauer beschrieben werden [258, 182, 225, 76].

$$WWF = \int UPF - \frac{UPF - LPF}{\ln \frac{UPF}{LPF}} dD \quad (\text{Gleichung 3.6.})$$

In seiner Übersichtsarbeit machte Jones [154] darauf aufmerksam, dass die vom Kraft-Weg-Diagramm umschlossene Fläche nicht die gesamte Arbeit während der Tablettierung darstellt, da die elastische Rückdehnung der Tablette nach Entfernung des Stempels noch anhält. Weiterhin muss die durch Stempelstauchung verursachte maschinenspezifische Wegänderung bei der Aufnahme von Kraft-Weg-Diagrammen berücksichtigt werden [221, 155, 278].

Um die Zeitabhängigkeit der Tablettiervorgänge zu berücksichtigen, kann die im Kompressionsprozess verbrauchte **Leistung** herangezogen werden [11]. Drei Wege zur Berechnung der Leistung stehen zur Verfügung [13, 39]:

- |  |                            |            |
|--|----------------------------|------------|
| 1) Die Gesamtarbeit des Kompaktierungsprozesses wird durch die Zeit geteilt                          | $P = \frac{\int F dx}{t}$  | (Gl. 3.7.) |
| 2) Die Summe der Produkte von Kraft und aktueller Stempelgeschwindigkeit                             | $P = \int F \frac{dx}{dt}$ | (Gl. 3.8.) |
| 3) Die Summe der Produkte von Kraft und theoretischer Stempelgeschwindigkeit nach Maschinengeometrie | $P = \int F \cdot v$       | (Gl. 3.9.) |

Konkel und Mielck [166, 167] berechneten die Leistung als Produkt von Kraft und Stempelgeschwindigkeit (Gleichung 3.10.). Die Fläche unter der Leistung/Zeit-Kurve bis zum Zeitpunkt  $t$  ist die zum Zeitpunkt verrichtete Arbeit  $W_t$  (Gleichung 3.11.).

$$P = F \cdot v \quad \text{mit} \quad v = \frac{ds}{dt} \quad (\text{Gleichung 3.10.})$$

$$W_t = \int P dt \quad (\text{Gleichung 3.11.})$$

Da die Oberstempelwege während der Verdichtungsphase negativ sind, ergeben sich für Leistung und Arbeit in dieser Phase negative Vorzeichen, während nach dem Presskraftmaximum positive Werte vorliegen. Die relative Arbeit der elastischen Rückdehnung wurde als Verhältnis der positiven Fläche unter der Arbeit/Zeit-Kurve zur negativen Fläche in Prozent angegeben.

Die ersten **viskoelastischen Untersuchungen** versuchten über Modellversuche, wie Stressrelaxationsversuche oder Mehrfachpressungen, das Wissen zum Verhalten von Feststoffen unter Last zu vertiefen [309, 294, 37, 40, 111, 204, 305]. Mit Hilfe hochauflösender Messtechnik war es später möglich, derartige Untersuchungen im normalen Tablettierprozess zu unternehmen [207, 159, 267, 48, 49, 6, 244, 91, 261, 203, 202].

Das Maxwell-Modell begründet einen logarithmischen Zusammenhang zwischen verbleibenden Pressdruck und der Zeit [52]. Der daraus berechnete mittlere viskoelastische Anstieg beschreibt die Plastizität von Substanzen. Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht verallgemeinert werden [262, 334].

Wegänderungen im Verlauf der Kompression können sowohl Ergebnis der Stauchung der Maschinenteile als auch der Pulversäule sein [221, 222]. Demnach tritt die maximale Verdichtung erst etwa 20 ms nach dem Presskraftmaximum ein. Dieses Phänomen erklären die Autoren mit dem Verhalten der Tabletten als viskoelastische Körper, die einer Kraftrelaxation unterliegen.

Der **R-Wert** bezeichnet das Verhältnis von Unterstempel- zu Oberstempelpresskraft. Da beide Messwerte an Excenterpressen leicht erhoben werden können, wird dieser Parameter häufig zur Beurteilung von Schmiermitteln herangezogen [229, 303, 297, 120, 80, 32]. Da der R-Wert während der Pressung nicht konstant bleibt [54, 257, 122], wird er üblicherweise im Maximum der Oberstempelpresskraft erhoben. Der R-Wert ist vom angewendeten Pressdruck abhängig und gibt die Matrizenwandreibung

und Schmierwirkung des verwendeten Schmiermittels nur unzureichend wieder [55, 221, 184].

Moldenhauer et al. [217] entwickeln in ihrer Übersichtsarbeit eine grundlegende Formel für das Verhältnis zwischen Ober- und Unterstempeldruck  $P_O$  und  $P_U$ :

$$\ln \frac{P_O}{P_U} = 4 \cdot \eta \cdot \mu \cdot \frac{L}{D} \quad (\text{Gleichung 3.12.})$$

$L$  ist dabei die Steghöhe des Presslings und  $D$  dessen Durchmesser. In die Formel gehen außerdem der **Reibungskoeffizient**  $\mu$  zwischen Pulver und Matrizenwand ein sowie das Verhältnis  $\eta$  zwischen radialer und axialer Belastung des Querschnitts. Das Produkt  $\mu\eta$  wurde als scheinbarer Reibungskoeffizient [183] bezeichnet.

Stricker [302] beschreibt den Haftreibungskoeffizienten als möglichen Parameter der Schmiermitteleffektivität. Zu dessen Bestimmung ist eine spezielle Instrumentierung der Tablettenpresse erforderlich [121, 227, 158], da für diese Funktion die maximale Ausstoßkraft mit der Matrizenwandrestkraft ins Verhältnis gesetzt wird.

Alle vorstehend beschriebenen Modelle auf ausschließlicher Grundlage von Messgrößen der Tablettierung bieten nur wenige Anhaltspunkte zum Status der Tablette, wie beispielsweise deren Ordnungsgrad. Daher wurde nur der R-Wert für die experimentelle Arbeit als Kontrolle einer effektiven Stempelschmierung herangezogen.

### 3.1.3 Funktionen von Tablettierprozess und Messgrößen der Tablette

#### 3.1.3.1 Presskraft und Porosität, Modelle der Kompressibilität

Leuenberger [196] definiert die Kompressibilität als die unter Druck hervorgerufene Volumenreduktion des Pulvers und die damit einhergehende Erniedrigung seiner Porosität. Unter diesem Gesichtspunkt können porositätsbezogene Modelle auch als **Kompressibilitätsmodelle** bezeichnet werden. Dabei ist die Porosität einer normal dimensionierten Tablette messtechnisch schwer direkt zu erfassen. Erst in jüngster Zeit gelang die direkte Messung der Porositätsverteilung in der Tablette [226] mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Mikroskopie. Meist wird die Porosität über eine Volumen- oder Dichterelation ermittelt.

Die bei der Tablettierung messbare Presskraft ist nicht die Ursache, sondern Folge der Volumenreduktion. Folgendes mathematisches Modell idealisiert diesen Zusammenhang [154, 27]:

$$P = \frac{\sigma_c}{6} \left( \frac{1+V}{1-2V} \right) \left( \frac{1-\nu}{\nu} \right)^2 \cdot \frac{K_Q}{K_K} \quad (\text{Gleichung 3.13.})$$

$P$  = Pressdruck;  $\sigma_c$  = yield stress der Partikel;  $V$  = gesamtes Bettvolumen;  
 $\nu$  = Hohlraumvolumen;  $K_Q$  = Distorsionsfaktor;  $K_K$  = Kompressionsfaktor

Die beiden Parameter dieses Modells  $K_Q$  und  $K_K$  können für reale Systeme als Funktionen des Hohlraumvolumens aufgefasst werden.

Ein System von Modellen zur Tablettierung stellte Aly [7] vor, die sämtlich auf Annahmen zur Bindungsfähigkeit von Oberflächen beruhen. Die Modelle wurden anhand von Wirkstoff- Hilfsstoff- Mischungen bewertet.

Bereits die ersten mathematischen Modelle der Tablettierung pharmazeutischer Substanzen beruhten auf **logarithmischen Abhängigkeiten** von Presskraft und Porosität [115, 117, 86, 77, 116]. Ein analoges Modell wird als „pressing modulus“ bezeichnet [86, 124], mit  $V_R$  als relatives Volumen des Presslings:

$$pm = \frac{\log P}{V_R} \quad (\text{Gleichung 3.14.})$$

Der Begriff "pressing modulus" wird in gleicher Weise zur Auswertung der modifizierten Walker-Gleichung [317, modifiziert nach 330, 16, 150] verwendet:

$$\log P_a = a \frac{1}{\rho_F} + b \quad (\text{Gleichung 3.15.})$$

Der Logarithmus des maximalen Pressdruckes wird in Abhängigkeit der "packing fraction"  $\rho_F$  dargestellt, dem Verhältnis von Tablettendichte zu wahrer Dichte des verpressten Materials. Der „pressing modulus“ ist in diesem Modell der Anstieg des linearen Teil des Graphen nach Abschluss der Partikelumordnung [86, 39].

Die Zusammenhänge von relativer Volumenabnahme  $C$  und Pressdruck  $P$  [157, 201] sind in der **Kawakita-Gleichung** (Gleichung 3.16.) unter folgenden Prämissen zusammengefasst:

1. Bei kleinem  $P$  ist  $C$  proportional.
2. Bei mittelgroßem  $P$  ist  $C$  dem Ausdruck  $\frac{kP}{1+kP}$  proportional ( $k$  ist eine Konstante).

3. Bei sehr großem  $P$  nähert sich  $C$  einem Grenzwert.

$$C = \frac{a \cdot b \cdot P}{1 + b \cdot P} \quad \text{mit} \quad C = \frac{V_0 - V}{V_0} \quad (\text{Gleichung 3.16.})$$

Eine modifizierte Form der Kawakita-Gleichung wird in [51] benutzt. Die Kawakita-Gleichung wurde erfolgreich zur Beschreibung der Tablettierbarkeit von grobkörnigem Material wie Mikrokapseln [233] oder Granulaten [23, 20] eingesetzt.

**Cooper und Eaton** versuchten, sowohl Partikelumordnungsvorgänge wie auch Deformationsprozesse in einem Modell zusammenzufassen [86, 180, 47, 243]:

$$V^* = a_1 e^{-(k_1/P)} + a_2 e^{-(k_2/P)} \quad (\text{Gleichung 3.17.})$$

Der Einfluss der Presskraft auf die fraktionelle Volumenkontraktion  $V^*$  [180] wird durch die dimensionslosen Koeffizienten  $a_1$  und  $a_2$  beschrieben. Ihre Summe ist 1, wenn die Kompression vollständig durch das vorliegende Modell beschreibbar ist. Andere Autoren [10, 333, 12, 208, 253, 39] konnten keine zuverlässige Gültigkeit der Cooper und Eaton-Gleichung feststellen. Insbesondere die notwendige Beziehung  $a_1 + a_2 = 1$  war nicht zu reproduzieren.

Die **Heckel-Gleichung** umfasst eine Beziehung zwischen Porosität und Pressdruck für idealplastische Materialien [108]:

$$\ln \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} = -k \cdot P \quad \text{mit} \quad \varepsilon = 1 - D_{rel} \quad (\text{Gleichung 3.18.})$$

Der Logarithmus des Verhältnisses Porosität des Presslings  $\varepsilon$  zur Porosität des ungepressten Materials  $\varepsilon_0$  sei dem aufgewendeten Pressdruck  $P$  proportional. Diese Interpretation der Kompression ist mathematisch mit einer Reaktionskinetik erster Ordnung vergleichbar [10]. Die Poren sind die Reaktanten und die Verdichtung des Pulvers das Produkt der Reaktion.

Als "Heckel-Plot" dient eine grafische Darstellung  $\ln 1/\varepsilon$  gegen  $P$ , die Heckel-Konstante  $k$  entspricht dem Anstieg des linearen Teils der Kurve. Krümmungen im Anfangsbereich werden auf Partikelumordnungsvorgänge zurückgeführt. Unter Einbeziehung der Zeit als dritte Dimension können dem Heckel-Plot zusätzliche Aussagen entnommen werden [248].

Die Heckel-Konstante soll die stattgefunden Verformung charakterisieren. Niedrige  $k$ -Werte werden sprödebrüchigen Materialien zugeordnet, hohe  $k$ -Werte verdeutlichen

ein mehr plastisches Verhalten unter Druck [108, 243]. Das Reziproke von  $k$  ist als „yield pressure“ beschrieben, der für eine plastische Deformation erforderliche Druck [330, 86]. Beziehungen zwischen yield pressure und Kompaktibilität konnten hergestellt werden [220, 84].

Daneben wird die "erweiterte Heckel-Gleichung" [108, 10, 86] genutzt, um zusätzliche Parameter der Tablettierung zu generieren:

$$\ln \frac{1}{1-D} = kP + A \quad \text{mit} \quad A = \ln \frac{1}{1-D_0} + B \quad (\text{Gleichung 3.19.})$$

Das absolute Glied  $A$  beinhaltet sowohl die Verdichtung durch Matrizenfüllung (erster Summand) wie die Verdichtung durch Partikelbewegung. Das lineare Glied der erweiterten Heckel-Gleichung beschreibt die anfängliche Krümmung des Heckel-Plots als erste Phase der Kompression, die Partikelumordnung [330]. Für die Tablettierung von Pellets wurde die Heckel-Gleichung um einen weiteren Summanden erweitert [287], der den viskoelastischen Fluss darstellen soll.

Eine weitere Modifizierung der Heckel-Gleichung, die Vorgänge bei niedrigen Pressdrücken besser widerspiegelt, wurde in [176] entwickelt. Eine Einteilung von Materialien entsprechend der Heckel-Plots verschiedener Kornfraktionen [333] in verschiedene Typen wurde in späteren Arbeiten stark kritisiert [276].

Grundsätzlich müssen zwei Verfahren der experimentellen Bestimmung der Messwerte zur Bestimmung der Porosität unterschieden werden [241, 125]. Der "in die"- oder "under pressure"-Bestimmung steht die "ejected die"- oder "after release of pressure"-Methode gegenüber. Die „in die“-Methode erfasst neben den irreversiblen Vorgängen auch die elastischen Verformungen. Elastische Rückdehnungen in der Tablette verfälschen jedoch nicht das Ergebnis nach der „ejected die“-Methode [10, 86]. Aus den "in die" und "ejected die" gewonnen Heckel-Konstanten kann ein "yield pressure of deformation" berechnet werden [243]. „In-die“ gemessene Heckel-Plots werden vor allem durch die Bestimmungsmethode der Wahren Dichte sowie die Genauigkeit der Stempelwegmessung beeinflusst [173, 103, 21]. Die Autoren empfehlen entsprechende Toleranzen.

Die Heckel-Plots bei unterschiedlichen Kontaktzeiten unterscheiden sich kaum bei Substanzen, die vorwiegend Brucherscheinungen zeigen. Dagegen weisen Substanzen mit ausgeprägt plastischem Verhalten stark von der Kontaktzeit beeinflusste Heckel-Plots auf [262, 276, 59].

Verschiedene Autoren verglichen die Heckel-Gleichung mit anderen Modellen der Tablettierung. Gegenüber anderen Kompressibilitätsmodellen lieferte die Heckel-Gleichung in den meisten Fällen konsistente Angaben [334, 109, 86, 50, 253, 39]. Die modifizierte Weibull-Funktion ergänzt sich in ihrer Aussagekraft gut mit den Parametern der Heckel-Gleichung [65, 166, 167, 63, 64].

Vorrangig Substanzeinflüsse auf die Parameter der Heckel-Gleichung wurden vielfältig untersucht [185, 327, 260, 123, 310, 266, 216, 147, 332], aber auch andere Einflüsse wie Partikelgröße und Kristallhärte [146], Mischungsverhältnisse [126, 88], Feuchte [249, 205, 232, 298, 269, 234], Granulierung / Agglomeration [83, 61, 233, 239] sowie Geometrie des Presslings [331].

Unter den die Kompressibilität beschreibenden Modellen ist die **Heckel-Gleichung** die am meisten angewendete und deshalb in ihrer Aussagekraft am besten untersuchte. Wir wählten daher dieses Modell in seiner Form als erweiterte Heckel-Gleichung für die vorliegende Arbeit zur Untersuchung des Kompressionsverhaltens der Substanzen aus.

Zur Vergleichbarkeit der Aussagen mit Kompaktierungsmodellen sollte die „ejected die“-Methode angewendet werden. „In-die“-Messungen betrachten nur den Prozess der Tablettierung, das Produkt des Prozesses, die Tablette, wird nur unzureichend berücksichtigt. Zur Berechnung der Heckel-Konstanten wurde die lineare Regression des Heckel-Plots herangezogen.

### 3.1.3.2 Presskraft und Festigkeit, Kompaktierungsmodelle

Die Fähigkeit des Haufwerkes unter Druck einen Pressling mit gewisser Festigkeit zu bilden, bezeichnet Leuenberger als Kompaktibilität [196]. Kompaktierungsmodelle sind somit mathematische Modelle der Tablettierung, die die Festigkeit des Presslings berücksichtigen.

Eine verbreitete Messgröße der Festigkeit des Presslings ist die radiale Bruchfestigkeit [171], aus der idealisiert die Zugfestigkeit oder maximale Zugspannung  $\sigma_{\max}$  ermittelt werden kann [302, 150, 85, 231, 53, 170, 230]:

$$\sigma_{\max} = \frac{2B}{\pi Dd} \quad (\text{Gleichung 3.20.})$$

Darin bedeuten  $B$  die erforderliche Bruchkraft,  $D$  den Durchmesser und  $d$  die Steghöhe der Tablette. Diese Gleichung wurde in [252, 251] für gewölbte Tabletten weiterentwickelt.

Weitere Messgrößen der Festigkeit sind Härten verschiedener Definition [15, 290, 198, 113, 321, 152] und Zug-, Trenn- und Biegefestigkeiten [169, 125, 172, 160, 211, 102, 275, 313]. Logarithmische Zusammenhänge zwischen Tablettenfestigkeit und Porosität sind nachgewiesen [297, 213, 178].

Über den Begriff der Reaktionskinetik nähern sich Hüttenrauch et al. [131] der Kompaktierbarkeit pharmazeutischer Substanzen. Sie wiesen nach, dass die erzielte Druckfestigkeit nach dem Diffusionsgesetz der Festkörperkinetik mit der Zeit quadratisch zunimmt. In einer weiteren Arbeit [150] wurde dieses Modell zu einer Beziehung zwischen Tablettenfestigkeit und relativem Volumen weiterentwickelt. Ein auf ähnlichen Hypothesen beruhendes Modell der Tablettenfestigkeit als Ausdruck der interpartikulären Bindungen stellte Eriksson [84, 288] auf. Yield pressure nach Heckel sowie der angewendete Pressdruck sind Parameter des Modells.

Hiestand [110, 114, 112] fasste Härte und Bruchfestigkeit in 3 Funktionen eines gemeinsamen Modells zusammen. Der „Strain Index“  $SI$  wird aus Messwerten der Rückdehnung nach der Härtemessung gewonnen und kann als Modell der elastischen Rückdehnung nach plastischer Verformung dienen. Der „Bonding Index“  $BI$  soll das Bestehen von Bindungsflächen im Pressling, sogenannten „Flächen echten Kontaktes“ nach der Dekompression verdeutlichen. Der „Brittle Fracture Index“  $BFI$  wird über Festigkeitsmessungen an speziellen Ringtabletten ermittelt. „Bonding Index“ und „Brittle Fracture Index“ wurden von weiteren Autoren [149, 238, 326] erfolgreich zur Beurteilung von der Kompaktierbarkeit von Substanzen und Rezepturen angewendet.

Das Integral unter der Zugfestigkeit/Pressdruck-Kurve bezeichnen [215] als "Work Potential". Ein weiterer Quotient aus Festigkeit der Tablette und der Presskraft ist der Cohäsionsindex  $CI$  [104, 80, 25], gebildet aus Bruchfestigkeit  $D$  mit dem Mittelwert der Oberstempelpresskraft  $Y_1$  :

$$CI = \frac{D}{Y_1} \cdot 10^5 \quad (\text{Gleichung 3.21.})$$



Als Kompaktibilitätsparameter wird in [185, 14] das Verhältnis von Plastischer Energie, berechnet aus der Hysterese des Kraft/Weg-Diagramms, zur Bruchfestigkeit  $PE/PS$  benutzt. Es nimmt linear mit der Pressgeschwindigkeit zu.

Das Modell der **Pulverkompression nach Leuenberger** vereinigt sowohl Parameter der Kompressibilität als auch der Kompaktibilität ausgehend von folgenden Annahmen [192]:

1. Der Pressling besteht aus homogenem Material, die Druckverteilung ist gleichmäßig über die Querschnittsfläche.
2. Die Querschnittsfläche besteht aus effektiven Bindungspunkten, den Kontaktpunkten und nichtbindenden Punkten.
3. Die Festigkeit des Presslings ist proportional zur Anzahl der effektiven Bindungspunkte. Die nichtbindenden Punkte verhalten sich passiv.
4. Die Abnahme der nichtbindenden Punkte ist proportional zu Kompressionsdruck und der relativen Dichteänderung.

Ähnliche Ansätze, wonach die Festigkeit eines Presslings von der Anzahl postulierter Bindungspunkte abhängt, werden in mehreren neueren Arbeiten [84, 289, 1] weiterverfolgt.

Im Ergebnis der Annahmen stellten Leuenberger et al. folgendes Modell der Pulverkompression vor:

$$P = P_{\max} \cdot (1 - e^{(-\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r)}) \quad (\text{Gleichung 3.22.})$$

Dabei ist  $P$  die Festigkeit des Presslings und  $P_{\max}$  die maximal mögliche Festigkeit des Presslings bei relativer Dichte von 1 und unendlichem Pressdruck. Der angelegte Pressdruck ist  $\sigma_c$ ,  $\rho_r$  die relative Dichte des Presslings. Der Parameter  $\gamma$  wird als Presssuszeptibilität bezeichnet.

Die Eignung verschiedener Messgrößen der Festigkeit, wie Bruch- oder Zugfestigkeit bzw. Härtemessungen, wurde in [197] untersucht.

Die maximale Festigkeit  $P_{\max}$  ist ein Maß der Verpressbarkeit, da bei einem niedrigen  $P_{\max}$ -Wert auch bei hohen Drücken nur geringe Festigkeiten des Presslings erwartet werden können. Die Presssuszeptibilität  $\gamma$  parametrisiert die Kompressibilität, dabei wurden Korrelationen mit der Heckel-Konstanten  $k$  nachgewiesen [194]. Bei hohem Wert von  $\gamma$  kann man eine starke Zunahme der

---

Festigkeit mit einer starken Zunahme der relativen Dichte erwarten, auch bei niedrigem Pressdruck.

Dieses Modell wurde für binäre Pulvermischungen weiter entwickelt [196, 153, 197].

In weiteren Arbeiten wurden Einflüsse verschiedener Substanzen oder weiterer Messgrößen des Tablettierprozesses auf die Parameter der Leuenberger-Gleichung untersucht [92, 321, 59, 60, 105, 147, 149, 212, 58].

Durch Anwendung der Fraktalen Geometrie konnte Leuenberger [195, 199, 193] sein Modell der Pulverkompression zur „Perkolationstheorie nach Leuenberger“ weiter entwickeln.

Das **Modell der Pulverkompression nach Leuenberger** soll in der vorliegenden Arbeit angewendet werden. Dieses Modell beruht auf einer theoretischen Herleitung, die im Versuch bestätigt wurde. Weiterhin sind diesem Modell beide Aspekte der Tablettierung berücksichtigt: Kompression und Kompaktierung. In der theoretischen Herleitung dieser Gleichung wird eine Quantifizierung der Bindungspunkte postuliert. Interessant wäre die Frage, wie weit sich diese Bindungspunkte mit den Aspekten der Molekulargalenik nach Hüttenrauch [129] erklären lassen.

Zur Berechnung des Modells müssen die Messwerte Pressdruck und Tablettenfestigkeit erhoben werden. Die Modellparameter Presssuszeptibilität und maximale Festigkeit können dann mittels Näherungsverfahren berechnet werden. Da die Tablette selbst untersucht werden muss, kommt nur die „ejected die“-Methode in Frage.

### 3.2 Cellulosen

Entsprechend der Problemstellung sollten Einflüsse des Ordnungsgrades von mikrokristalliner Cellulose auf Pulver- und Tablettierparameter untersucht werden. Dazu wurde aus der Vielzahl von verfügbaren Marken und Typen dieses Hilfsstoffes eine Vorauswahl für Voruntersuchungen getroffen. Ergebnisse dieser Voruntersuchungen wurden in [68] publiziert. Einige der untersuchten Cellulosen wurden ausschließlich für Granulierung entwickelt, diese erwiesen sich zum Teil als ungeeignet zur Direkttablettierung. Nach diesen Vorversuchen wurden vier direkttablettierbare mikrokristalline Cellulosen ausgewählt. Leider erwies sich nur eine Pulvercellulose, zudem vorbehandelt, als direkttablettierbar. In [105] wurden Teilergebnisse dieser Versuche publiziert.

In der Praxis der pharmazeutischen Industrie werden mikrokristalline Cellulosen üblicherweise nicht durch Trocknung oder Konditionierung vorbehandelt, ehe sie zum Einsatz kommen. In unseren Untersuchungen wurden aus diesem Grunde die vom Hersteller bezogenen Muster ebenfalls nicht vorbehandelt eingesetzt. Damit nahmen wir in Kauf, dass bei Standardisierung der Muster hinsichtlich ihrer Feuchte sich schärfere Ergebnisse erzielen lassen. Die Sorptionsisotherme und Kinetik der Wasserdampfsorption wurde in [26] beschrieben. Ein starker Anstieg der Sorptionsisothermen oberhalb 70 % rel. Feuchte wurde in [304] mit einer Abnahme der Zugfestigkeit daraus hergestellter Tabletten in Beziehung gesetzt. Gleichartig ist eine bei Temperierung bei 37 °C gefundenen Zunahme der Bruchfestigkeit zu werten [291]. Die Literatur bietet sich widersprechende Ergebnisse zum Einfluß der Feuchte mikrokristalliner Cellulosen auf deren Plastizität. In [306] wird kein signifikanter Einfluß festgestellt, während [269] eine Zunahme der Plastizität mit zunehmender Feuchte an verschiedenen mikrokristallinen Cellulosen belegt. Die Chargenvariabilität verschiedener Anbieter von mikrokristallinen Cellulosen wird in [325] untersucht.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten mikrokristallinen Cellulosen entsprechen der Monographie des Europäischen Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997. Damit besteht eine Charakterisierung des Untersuchungsmaterials. In den nachfolgenden Abschnitten wird diese Charakterisierung durch eine für die vorliegende Arbeit näher interessierende physiko-chemische Untersuchung unterstützt.

Eine Übersicht verschiedener Parameter mikrokristalliner Cellulosen hat Doelker [74] zusammengestellt. Neben pulvertechnologischen Untersuchungen ist in dieser Übersicht die Tablettierbarkeit nach verschiedenen Modellen sowie das Verhalten in Formulierungen entsprechend dem Stand der Technik zusammengefasst.

Die im Handel befindlichen mikrokristallinen Cellulosen lassen sich nach ihrer mittleren Partikelgröße in zwei Typen einteilen [76]: Typ 1, feine Pulver mit einer mittleren Partikelgröße um ca. 50 µm, in die vorliegenden Untersuchungen wurde Avicel® PH101 als Repräsentant dieses Typs aufgenommen. Typ 2, mikrokristalline Cellulosen mit einer mittleren Partikelgröße von 100 µm, in unserer Untersuchung wurde Avicel® PH102 als Repräsentant dieses Typs aufgenommen. Heweten® 12 und Heweten® 20 liegen außerhalb dieser klassischen Einteilung mit Partikelgrößen von 150 µm sowie 25 µm.

Zum Vergleich wurde die zur Direkttablettierung vorbehandelte Pulvercellulose Vitacel® M80K in die Untersuchung aufgenommen. Tab. 3.2.1. zeigt Herstellerangaben dieser Cellulosen.

Tab. 3.2.1 Herstellerangaben zu den untersuchten Cellulosen

	Avicel PH101	Avicel PH102	Heweten 12	Heweten 20	Vitacel M80K
Vorbehandlung					2 % Hochdisperses Siliciumdioxid
Partikelgröße, Hauptanteil	50 µm	100 µm	160-140 µm	25 µm	80 µm
Schüttgewicht, unverpackt	415-450 g/l	415-450 g/l	440 g/l	250 g/l	250 g/l
Trocknungs- verlust	max. 5 %	max. 5 %	max. 6 %	max. 6 %	max. 6 %
wasserlösl. Bestandteile	max. 0,16 %	max. 0,16 %	max. 0,5 % (AB-DDR) <sup>1</sup>	max. 0,5 % (AB-DDR) <sup>1</sup>	max. 1,0 %

(<sup>1</sup> Angabe laut AB-DDR)

### 3.2.1 Pulvertechnologische Untersuchung von Cellulosen

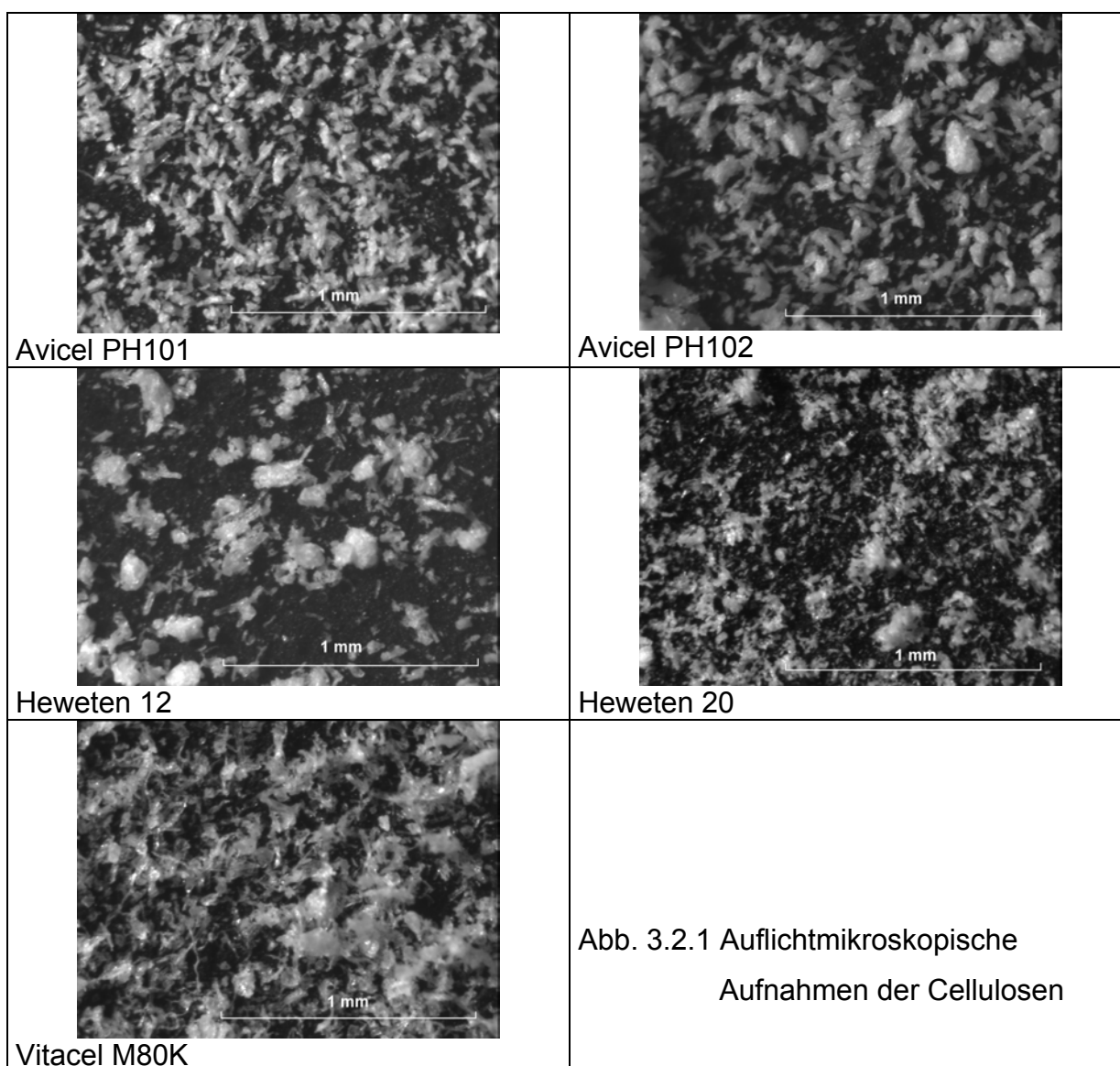
Die von den Herstellern angegebenen Trocknungsverluste wurden durch eigene Untersuchungen bestätigt (Tab. 3.2.2.). Generell lagen die gemessenen Werte an der oberen Grenze der Herstellerspezifikation.

Tab. 3.2.2 Trocknungsverluste der untersuchten Cellulosen

	Avicel PH101	Avicel PH102	Heweten 12	Heweten 20	Vitacel M80K
Trocknungsverlust	4,7 %	4,5 %	4,6 %	4,7 %	6,2 %

In lichtmikroskopischen Aufnahmen (Abb. 3.2.1.) ist Avicel PH102 gegenüber Avicel PH101 wie Heweten 12 gegenüber Heweten 20 stärker agglomeriert. Die porösen, zufälligen Strukturen der mikrokristallinen Cellulosen sind mittels REM [293] noch besser erkennbar.

Diesen Strukturen steht die faserförmige Pulvercellulose Vitacel M80K gegenüber. Deren Fasern weisen eine recht einheitliche Länge auf. Glanzlichter in den Bildern deuten auf glatte, porenarme Oberflächen hin.



Mittels Bildanalyse wurde versucht, diese visuellen Einschätzungen in messbare Parameter der Pulveranalytik zu fassen. Dazu wurden durchlichtmikroskopische Aufnahmen digitalisiert und hinsichtlich der separierten Partikel ausgewertet. Für jeden ausgewerteten Partikel wurde der Formfaktor (Gleichung 3.23.) bestimmt, der für ideal kreisförmige Partikel den Wert 1 annimmt.

$$\text{Formfaktor} = 4\pi \frac{AREA}{PERIM^2} \quad (\text{Gleichung 3.23.})$$

Trotz der für die Gesamtheit der Partikel hohen Standardabweichungen für *AREA* und *PERIM* ergibt sich ein einheitliches Bild für den Formfaktor jeder einzelnen Cellulose (Tabelle 3.2.3). Danach ist das bereits im Auflichtmikroskop erkennbare Bild von faserförmigen Partikeln durch den sehr niedrigen gemessenen Formfaktor für die Pulvercellulose Vitacel M80K belegt. Die eher zufälligen Strukturen der mikrokristallinen Cellulosen weisen dagegen einen höheren Formfaktor auf.

Tab. 3.2.3 Ergebnisse der Bildanalyse von durchlichtmikroskopischen Aufnahmen, Mittelwerte (Standardabweichungen in Klammern)

	Avicel PH101	Avicel PH102	Heweten 12	Heweten 20	Vitacel M80K
Formfaktor	0,63 (0,20)	0,58 (0,24)	0,56 (0,16)	0,62 (0,18)	0,50 (0,22)
Fläche (AREA) [ $\mu\text{m}^2$ ]	559 (1010)	591 (1410)	1090 (1850)	188 (390)	684 (1640)
Umfang (PERIM) [ $\mu\text{m}$ ]	95,8 (96,2)	85,7 (103,4)	136,0 (119,7)	53,0 (44,2)	115,8 (160,5)
Anzahl ausgewerteter Partikel	326	178	143	412	140

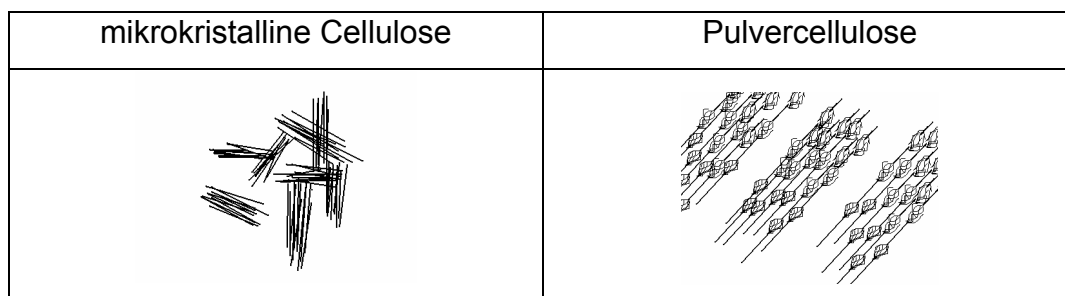
### 3.2.2 Kristallinität und Mikrokristallinität von Cellulosen

Ausgangsstoff für Pulvercellulose und mikrokristalline Cellulose ist in den meisten Fällen Weichholz. Nativ hat diese Cellulose einen Polymerisationsgrad von 6000 - 15000 [162] und ist chemisch ein Gemisch von  $\alpha$ -Cellulose (Cellulose I) und  $\beta$ -Cellulose (Cellulose II) mit einem bemerkenswerten Anteil an Hemicellulosen [17].

Bei der nachfolgenden Aufarbeitung werden die Cellulose begleitende Substanzen wie Wachse und Lignin weitgehend entfernt. Infolge der dabei stattfindenden Mazeration mit Natronlauge fällt der Polymerisationsgrad auf ca. 2000 ab, die  $\beta$ -Cellulose geht in Lösung und wird dabei entfernt [162]. Nach anschließender Mahlung und Sichtung liegt Pulvercellulose mit einem Polymerisationsgrad von

größer 440 [247], im allgemeinen von 1000 - 1250 [162] vor. Die Fasern der nativen Cellulose werden zerstört und liegen in der Pulvercellulose als Agglomerate vor. Diese Agglomerate bestehen aus kettenförmigen Mikrofibrillen mit ca. 8-9 kristallinen Abschnitten von etwa 90 µm Länge, die durch kurze amorphe Abschnitte verbunden werden (vgl. Abb. 3.2.2).

Abb. 3.2.2 Schematische Darstellung von mikrokristallinen Cellulosen und Pulvercellulosen



Die Herstellung der mikrokristallinen Cellulose erfolgt durch eine Säurebehandlung der Pulvercellulose, waschen und anschließender Sprühtrocknung. Die Säure greift vorrangig die amorphen Bereiche der Mikrofibrillen an. In der Folge nimmt der Polymerisationsgrad auf unter 350 [247], im allgemeinen von 220 - 350 [162] ab, der amorphe Anteil wird ebenfalls abgebaut. Die Kristallinität der Cellulose nimmt zu, da zudem die durch Hydrolyse neu entstandenen freien Kettenenden rekristallisieren können.

Die Herstellung von Heweten wird in [206] beschrieben. Demnach wird Heweten 12 durch Sichtung im Anschluss an Hydrolyse und Trocknung gewonnen. Heweten 20 erhält seine Partikelgröße durch eine zusätzliche Feinvermahlung.

#### 3.2.2.1 Bestimmung der Wahren Dichte

Die Zunahme der Kristallinität der Cellulose infolge der Säurebehandlung sollte in der Zunahme der Wahren Dichte zu erfassen sein. In den Voruntersuchungen [68] wurde die Wahre Dichte der Cellulosen mittels einer durch Hüttenrauch und Keiner [135] benutzten Schwebemethode bestimmt. Bei der Schwebemethode kann durch Änderung von Temperatur und somit Dichte des Suspensionsmittels Tetrachlorkohlenstoff im Zustand des Schwebens der Partikel die Wahre Dichte der suspendierten Cellulose gemessen werden.

In den vorliegenden Untersuchungen sollte die Schwebemethode durch die Absolutmethode Heliumpyknometrie ergänzt werden. In der Heliumpyknometrie wird durch Druckdifferenzen das Helium verdrängende Volumen der Probe gemessen. Tab. 3.2.2. stellt die Ergebnisse der heliumpyknometrischen Bestimmung der Wahren Dichte mit und ohne Trocknung den Ergebnissen mittels Schwebemethode gegenüber.

Grundsätzlich sollten in der Heliumpyknometrie alle Proben getrocknet werden, da der das Helium verdünnende Wasserdampf Messergebnisse verfälschen kann. Dagegen stellt auch die Trocknung eine Aktivierung dar, die den Ordnungsgrad erniedrigt [129]. In Tab. 3.2.4 sind beide Messergebnisse gegenübergestellt. Ohne Trocknung sind die gemessenen Wahren Dichten höher.

Heliumpyknometrisch werden durchweg höhere Ergebnisse als mit der Schwebemethode gemessen. Der systematische Fehler der Schwebemethode ist beträchtlich, in [68] wird er auf 2 Prozent geschätzt. Systematische Fehler können durch Temperaturgradienten im Suspensionsmittel oder Verunreinigungen des Suspensionsmittels auftreten. In Zusammenfassung aller angeführten Überlegungen entschlossen wir uns, im Folgenden als Wert der Wahren Dichte das heliumpyknometrisch gewonnene Messergebnis ohne vorherige Trocknung zu verwenden. Auf diese Weise werden Wassergehalt und Wahre Dichte der Cellulosen ermittelt, wie sie in der Tablettierung zum Einsatz kommen.

Tab. 3.2.4 Wahre Dichten, Kristallinität und Transformationsenthalpie von Cellulosen (n=1)

	Avicel PH101	Avicel PH102	Heweten 12	Heweten 20	Vitacel M80K
Wahre Dichte [g/cm <sup>3</sup> ] (Heliumpyknometrisch ohne Trocknung <sup>1</sup> )	1,569	1,568	1,567	1,567	1,559
Wahre Dichte [g/cm <sup>3</sup> ] (Heliumpyknometrisch mit Trocknung <sup>1</sup> )	1,549	1,549	1,549	1,550	1,544
Wahre Dichte [g/cm <sup>3</sup> ] (Schwebemethode [68])	1,530		1,520		1,535
Kristallinität	80,9 %	80,0 %	79,1 %	79,1 %	(71,8%)
Transformationsenthalpie [J/g]	133	104	124	73	18

(<sup>1</sup> für die Durchführung dieser Messungen danken wir Herrn Prof. Dr. B.W. Müller, Universität Kiel)



Mit Hilfe der gemessenen Wahren Dichte der Cellulose kann auf deren Kristallinität geschlossen werden. Röntgendiffraktometrisch amorphe Cellulose hat eine Wahre Dichte von  $1,50 \text{ g/cm}^3$  [165]. Dieser Wert deckt sich mit den Berechnungen von Hüttenrauch und Keiner [135], sie ordnen einer Kristallinität von 0 % eine Wahre Dichte von  $1,48 \text{ g/cm}^3$  zu bzw. 100 % entsprechend  $1,59 \text{ g/cm}^3$ . Die dieser Beziehung entsprechenden Kristallinitäten wurden aus den heliumpyknometrischen Messungen ohne Trocknung berechnet (Tab. 3.2.2.). Die für die vorbehandelte Pulvercellulose Vitacel M80K berechnete Kristallinität ist verfälscht durch den Anteil hochdispersen Siliciumdioxids.

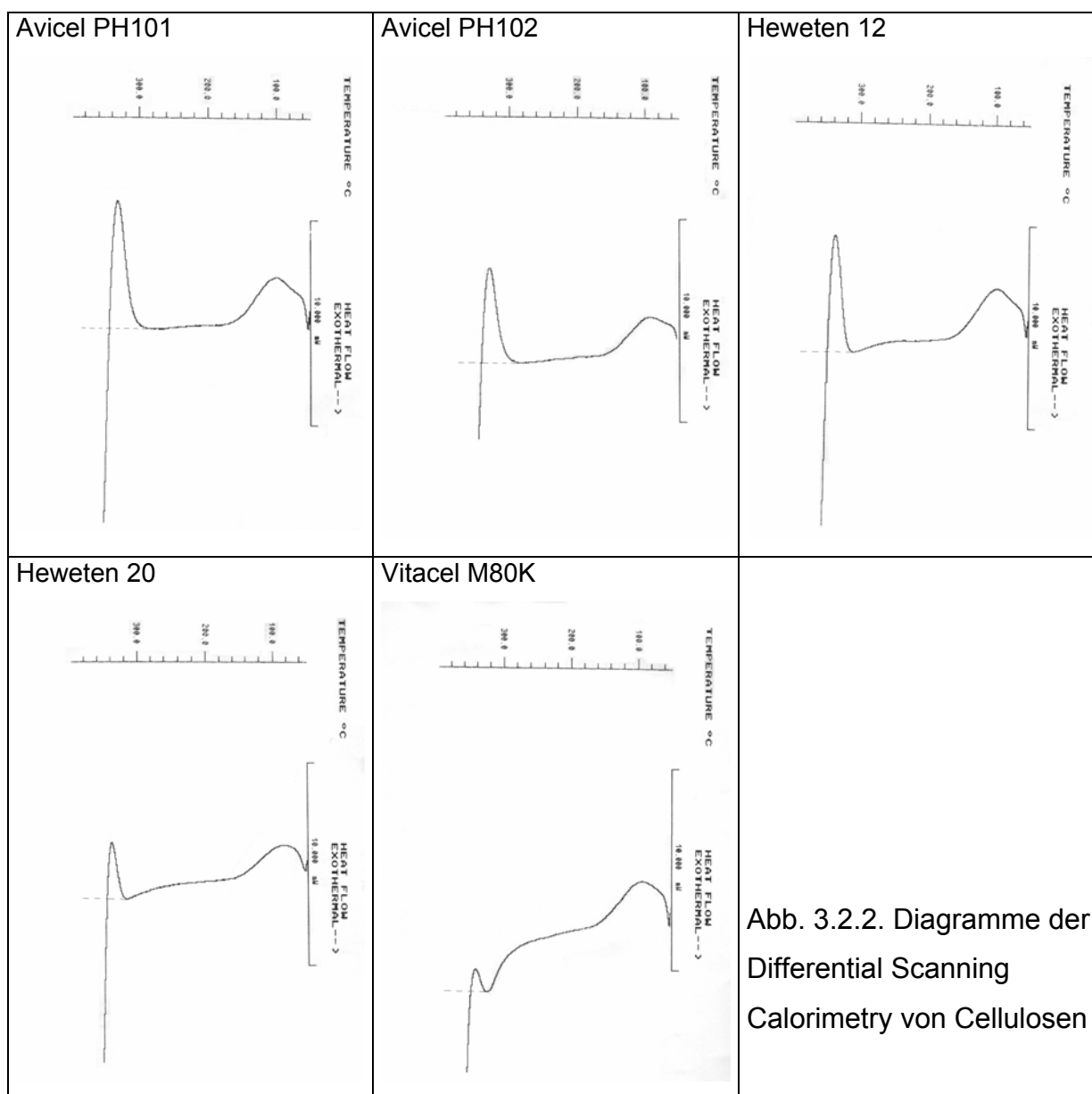
Nach Literaturangaben liegt die Kristallinität mikrokristalliner Cellulosen bei 53 % - 90 %, die von Pulvercellulosen bei 23 % - 50 %, je nach Messmethode [162, 319, 106, 301, 286, 299, 179] oder Vorbehandlung der Cellulose [319]. Eine gute Übersicht von markenbezogenen Messwerten bietet [17].

### 3.2.2.2 Thermoanalytische Abschätzung der „Mikrokristallinität“

Anfang der 70iger Jahre kam eine neue und hochwertige mikrokristalline Cellulose auf den Markt. Es erwies sich in dieser Zeit als notwendig, sich beim Einsatz dieser Cellulose-Qualität vor gezielten Verfälschungen zu bewahren. Voegelé [313] nutzte dazu eine von Müller [224] vorgestellte thermoanalytische Methode zur Beurteilung der „Mikrokristallinität“ der Cellulose. In der Differentialthermoanalyse zeichnen sich mikrokristalline Cellulosen durch einen ausgeprägten endothermen Peak im Bereich von  $300 \text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $350 \text{ }^{\circ}\text{C}$  aus. Dieser Peak wurde mit Depolymerisationserscheinungen erklärt [186]. Pulvercellulosen weisen in diesem Temperaturbereich nur eine schwache endotherme Auslenkung auf.

In jüngerer Zeit gab die Thermogravimetrie Anhaltspunkte zur Erklärung dieses endothermen Vorgangs [2]. Sowohl in Luft als auch in Argon fand im Bereich  $300 \text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $350 \text{ }^{\circ}\text{C}$  der Hauptteil der Masseabnahme der mikrokristallinen Cellulose statt. Diese Masseabnahme wurde als „gasende Zersetzung“ bezeichnet, eine zweite Stufe bei etwa  $550 \text{ }^{\circ}\text{C}$  als „glühende Zersetzung“. Die gasende Zersetzung kann nicht den thermischen Abbau des Polymerisationsgrades betreffen, dieser findet ohne Wärmetönung bereits ab etwa  $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$  statt [224]. Die im Vergleich untersuchte Weizenstärke weist die gasende Zersetzung im Bereich von  $260^{\circ}\text{C}$  bis  $310 \text{ }^{\circ}\text{C}$  auf [2]. Durch Pyrolyse bei  $400^{\circ}\text{C}$  und anschließende gaschromatographische Analyse

wurden für Holz und Holzbestandteile wie Cellulose und Hemicellulose deren Degradationsprodukte bestimmt [5]. So pyrolysiert Cellulose bei 400 °C zu etwa 27 % zu flüchtigen Produkten (Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Methanol, Acetaldehyd, Essigsäure u.a.), zu etwa 55 % zu Anhydro- und Dianhydroglucosen und zu ca. 18 % zu Furanen und anderen Produkten. Hemicellulose weist aufgrund der niedrigeren Kristallinität ein abweichendes Produktprofil auf, in den oben genannten Gruppen zu ca. 38 %, 28 % und 34 %, der Masseverlust beginnt thermogravimetrisch bereits bei 250 °C.



Der in [313] angeführte thermoanalytische Unterschied zwischen Pulver- und mikrokristallinen Cellulosen könnte in den unterschiedlichen Pyrolyseprinzipien von

Cellulose und Hemicellulose liegen. Infolge der Säurebehandlung weist mikrokristalline Cellulose einen niedrigeren Anteil an Hemicellulosen gegenüber Pulvercellulose auf [17]. Weiterhin wird der Pyrolyseverlauf von Cellulosen stark durch Unterschiede in den sehr niedrigen Gehalten anorganischer Komponenten beeinflusst [zit. in 5]. Mikrokristalline Cellulose enthält wegen der zusätzlichen Aufarbeitungsstufe gegenüber Pulvercellulose weniger anorganische und wasserlösliche Substanzen.

In unseren Untersuchungen wurde der mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC) erfassbare endotherme Peak im Bereich von 300 °C bis 350 °C quantitativ ausgewertet (Abb. 3.2.2., Tab. 3.2.4).

Für mikrokristalline Cellulosen werden 3 Glasübergänge bei 133 °C, 160 °C und 184 °C angegeben [250], die von Typ und Charge der Cellulose unabhängig sind. Die Glasübergänge wurden jedoch nur mittels modulierter DSC erfasst und sind durch irreversible Vorgänge (z.B. Dehydratation) überlagert.

Wie ist aus den vorliegenden Daten der Ordnungsgrad von mikrokristallinen und Pulvercellulosen einzuschätzen?

Grundsätzlich sind beide Hilfsstoffklassen chemisch ähnlich, aber nicht gleich. In beiden Hilfsstoffklassen liegt die Cellulose als  $\alpha$ -Cellulose vor, sie unterscheiden sich jedoch wesentlich in der Kettenlänge und damit in der Länge der Mikrofibrillen. Die Mikrofibrillen sind im Falle der mikrokristallinen Cellulose stärker organisiert. Sie enthalten nur einen geringen Anteil amorpher Abschnitte zwischen den Kristalliten, zudem können durch Hydrolyse neu geschaffene Kettenenden rekristallisieren. Gemessen an der Kristallinität, weisen also mikrokristalline Cellulosen einen höheren Ordnungsgrad auf. Dafür spricht auch die höhere Wahre Dichte der mikrokristallinen Cellulose.

Im Gegensatz dazu ist in der Pulvercellulose die faserförmige Struktur der nativen Cellulose weitgehend beibehalten. Die dichte Packung der Mikrofibrillen in den Agglomeraten ist wenig gestört, da nur die Faserenden durch Mahlung beeinflusst wurden. Die mikrokristalline Cellulose wird im Gegensatz dazu aus der Schlämme durch Sprühtrocknung gewonnen. Die entsprechenden Agglomerate haben poröse, zufällige Strukturen, wie im bildanalytisch ermittelten Formfaktor gemessen werden konnte.


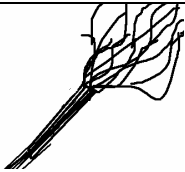

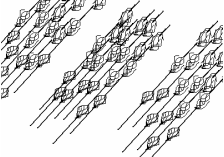
Die schneller und intensiver ablaufende gasende Pyrolyse der mikrokristallinen Cellulose kann neben den Einflüssen von Verunreinigungen auch auf eine höhere Oberfläche zurückgeführt werden. Im fernkristallinen Bereich ist daher der Pulvercellulose der höhere Ordnungsgrad zuzuordnen (Abb. 3.2.3).

Die gegenüber anderen mikrokristallinen Cellulosen erniedrigte Transformationsenthalpie von Heweten 20 ist in dem zusätzlichen Mahlungsschritt nach der Trocknung zu erklären. Die porösen Strukturen wurden durch die Mahlung teilweise abgebaut.

Mit dieser Übersicht werden für Cellulosen zwei Grundsätze des Ordnungsgrades postuliert.

Die Kristallinität der Cellulosen wird als Nahordnung interpretiert. Sie ist gering für Pulvercellulosen aufgrund des hohen Anteils amorpher Abschnitte in den Mikrofibrillen. Nach Hydrolyse dieser amorphen Abschnitte nimmt die Kristallinität im Zuge der Herstellung der mikrokristallinen Cellulosen zu.

Abb. 3.2.3 Ordnungsgrad bei Cellulosen (Modellskizzen)

	mikrokristalline Cellulose		Pulvercellulose	
Nahordnung, Kristallinität (Wahre Dichte)	hoch		niedrig	
Fernordnung (Formfaktor, Transformationsenthalpie)	niedrig		hoch	

Die Fernordnung der Cellulosen ist durch ihren partikulären Aufbau bestimmt. Während die Partikel der mikrokristalline Cellulose weitgehend aus ungeordneten Agglomeraten bestehen, ist in den Fasern der Pulvercellulosen die hoch geordnete Packung der Mikrofibrillen kaum gestört.

### 3.2.3 Tablettierversuche und Eigenschaften der Tabletten

Die meisten Publikationen zur Untersuchung von Komprimierungs- und Kompaktierungsverhalten direkttablettierbarer Hilfsstoffe gehen von relativ großen

Tablettendurchmessern um 10 bis 12 mm aus. Viele moderne Wirkstoffe werden jedoch in Milligramm- oder Mikrogrammdosen appliziert. Aus ökonomischen Gründen sind für diese Dosierungen kleinere Tablettendurchmesser angezeigt. Wir wählten daher für unsere Tablettierversuche einen biplanen Presswerkzeugsatz mit dem Durchmesser 6 mm.

Um eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, wurden 100 mg Pulvermenge manuell in die Matrize eingefüllt. Aus gleichem Grund wurde auf eine Schmiermittelzumischung zur Pressmasse verzichtet, wir schmierten das Presswerkzeug durch vorangehende Pressung einer Schmiermitteltablette. Eine von Pressung zu Pressung gleichförmige Stempelschmierung wurde mit Hilfe des R-Wertes kontrolliert. Der R-Wert aller Substanzen nahm mit zunehmender Presskraft zu (vgl. 3.1.1.7.).

Während der Pressung wurde die Ober- und Unterstempelpresskraft elektronisch aufgezeichnet. Innerhalb von wenigen Minuten nach Entnahme der Tablette wurde deren Tablettendicke gemessen.

Die Mikrohärtigkeit der Tabletten wurde nach einigen Tagen im Zentrum der Tablettenoberseite bestimmt. Eine Übersicht zu Härtemessungen als Parameter der Tablettenfestigkeit bringen Podzek und Wenzel [321]. Grundsätzlich stehen zwei Härtemessungen zur Verfügung. Für die Brinellhärtigkeit wird ein Kugeleindruck in der Tablettenoberfläche vermessen. Die Vickershärtigkeit nutzt dagegen einen pyramidenförmigen Prüfkörper, damit ist eine kleinere Tablettenoberfläche beansprucht und Mikrohärtigkeitmessung möglich. An auf Excenterpressen hergestellten Cellulosetabletten wurden mittels Mikrohärtigkeitmessung (Vickershärtigkeit) nur unwesentliche Festigkeitsunterschiede zwischen Tablettenunter- und -oberseiten gemessen [321]. Makroskopische Brinell-Härtemessungen ergaben dagegen signifikant härtere Tablettenober- als -unterseiten.

Die von uns untersuchten Tabletten gestatteten wegen des kleineren Durchmessers keine Brinell-Härtemessungen. Weiterhin konnte auf Inhomogenitäten der Pressdruckverteilung [150, 141, 133] nur insofern Rücksicht genommen werden, indem als Mikrohärtigkeitswert der Mittelwert dreier Messungen um das Zentrum der Tablette herangezogen wurde.

Die Messwerte der Tablettierversuche mit Cellulosen sind in Tab. 3.2.6 zusammengefasst. Mit zunehmendem Pressdruck war sowohl eine stetige Zunahme

der relativen Dichte wie der Mikrohärte zu beobachten. Die erzielten relativen Dichten lagen für hohe Pressdrücke bei 0,95, d.h. die Cellulosen wurden auf 95 % der Wahren Dichte komprimiert. Die mikrokristallinen Cellulosen erzielten dabei höhere relative Dichten als die Pulvercellulose.

Tab. 3.2.6 Messwerte aus dem Verlauf der Tablettierung von Cellulosen und an den Tabletten

(Für die Zeichen und Abkürzungen vgl. VI Formelverzeichnis)

Avicel PH101							
Ober- stempel- presskraft $F_o$	Unter- stempel- presskraft $F_u$	Tabletten- dicke $h$	Pressdruck $\sigma_c$	R-Wert $R$	relative Dichte $\rho_r$	Mikrohärte $P$	Spanne der Mikrohärte
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
0,86	0,78	3,65	30,4	0,907	0,618	26,3	4
0,88	0,78	3,65	31,1	0,886	0,618	26,7	6
0,90	0,82	3,64	31,8	0,911	0,619	26,7	6
1,93	1,74	2,90	68,3	0,902	0,777	55,0	14
1,99	1,80	2,92	70,4	0,905	0,773	60,3	17
2,01	1,82	2,91	71,1	0,905	0,776	58,7	1
4,93	4,51	2,48	174,4	0,915	0,909	133,3	20
5,11	4,69	2,48	180,7	0,918	0,909	126,7	32
5,14	4,71	2,49	181,8	0,916	0,905	142,0	14
9,09	8,46	2,39	321,5	0,931	0,943	162,3	7
9,23	8,67	2,40	326,4	0,939	0,939	177,0	17
9,25	8,64	2,40	327,2	0,934	0,939	165,7	13
12,0	11,2	2,38	424,4	0,929	0,949	125,7	15
12,1	11,3	2,37	428,7	0,933	0,951	163,3	39
12,3	11,5	2,38	434,7	0,939	0,947	175,7	43
15,6	14,5	2,36	550,3	0,934	0,955	157,3	40
16,0	15,0	2,38	566,2	0,937	0,949	180,7	34
16,2	15,2	2,38	572,6	0,939	0,947	197,7	25

Avicel PH102							
Ober- stempel- presskraft $F_O$	Unter- stempel- presskraft $F_U$	Tabletten- dicke $h$	Pressdruck $\sigma_c$	R-Wert $R$	relative Dichte $\rho_r$	Spanne der Mikrohärte Mikrohärte $P$	
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
1,29	1,11	3,29	45,6	0,860	0,686	41,8	12
1,30	1,13	3,29	46,0	0,869	0,686	38,8	4
1,32	1,17	3,29	46,7	0,886	0,687	37,8	18
2,32	2,08	2,82	82,1	0,897	0,800	65,3	28
2,37	2,10	2,82	83,8	0,886	0,800	83,1	33
2,40	2,12	2,82	84,9	0,883	0,802	61,3	5
4,53	4,05	2,52	160,2	0,894	0,895	109,3	45
4,56	4,15	2,53	161,3	0,910	0,892	116,7	44
4,60	4,12	2,52	162,7	0,896	0,895	103,7	13
9,30	8,68	2,38	328,9	0,933	0,948	142,7	55
9,32	8,70	2,38	329,6	0,933	0,948	151,3	7
9,32	8,60	2,38	329,6	0,923	0,948	156,0	50
11,9	10,0	2,37	420,5	0,844	0,954	157,7	27
11,9	11,1	2,37	421,2	0,932	0,954	160,3	10
12,0	11,1	2,37	423,4	0,928	0,952	150,0	38
16,3	15,4	2,37	577,9	0,943	0,954	135,7	11
16,4	15,2	2,36	579,3	0,930	0,956	158,3	37
16,4	15,4	2,38	579,3	0,943	0,948	146,7	70
Heweten 12							
Ober- stempel- presskraft $F_O$	Unter- stempel- presskraft $F_U$	Tabletten- dicke $h$	Pressdruck $\sigma_c$	R-Wert $R$	relative Dichte $\rho_r$	Spanne der Mikrohärte Mikrohärte $P$	
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
1,91	1,75	2,99	67,6	0,916	0,755	54,3	20
1,93	1,73	2,99	68,3	0,896	0,755	76,0	30
1,95	1,74	3,00	69,0	0,892	0,753	57,6	33
2,52	2,27	2,79	89,1	0,901	0,809	62,7	25
2,69	2,42	2,79	95,1	0,900	0,809	47,8	12
4,51	4,10	2,53	160,6	0,909	0,892	131,0	19
4,54	4,13	2,53	164,8	0,910	0,892	168,3	35
4,66	4,23	2,53	159,5	0,908	0,892	109,0	16
7,57	6,98	2,42	268,8	0,922	0,936	177,7	25
7,60	6,95	2,41	269,2	0,914	0,934	157,0	66
7,61	6,97	2,42	267,7	0,916	0,934	165,3	35
12,7	11,7	2,38	449,2	0,922	0,950	200,3	38
12,7	11,9	2,38	467,2	0,934	0,950	194,0	55
13,2	12,3	2,38	447,8	0,929	0,948	178,7	39
16,0	14,9	2,37	566,2	0,933	0,952	153,7	7
16,0	15,1	2,37	566,6	0,943	0,952	195,1	31
16,2	15,0	2,36	571,5	0,926	0,956	212,0	53

Heweten 20							
Ober- stempel- presskraft $F_O$	Unter- stempel- presskraft $F_U$	Tabletten- dicke $h$	Pressdruck $\sigma_c$	R-Wert $R$	relative Dichte $\rho_r$	Spanne der Mikrohärte Mikrohärte $P$	
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
1,57	1,37	3,06	55,5	0,873	0,738	48,0	4
1,58	1,40	3,06	55,9	0,886	0,738	50,7	2
1,57	1,36	3,06	55,5	0,866	0,738	55,3	5
3,34	3,02	2,63	118,1	0,904	0,858	97,0	7
3,27	2,93	2,63	115,7	0,896	0,860	94,3	12
3,34	2,98	2,63	118,1	0,892	0,858	103,0	9
5,41	5,02	2,46	191,3	0,928	0,917	150,0	19
5,43	5,01	2,46	192,0	0,923	0,917	141,3	31
5,40	4,95	2,46	191,0	0,917	0,917	116,0	40
8,70	8,10	2,41	307,7	0,931	0,936	134,8	72
8,49	7,84	2,41	300,3	0,923	0,936	140,7	23
8,24	7,64	2,41	291,4	0,927	0,936	138,3	46
11,9	11,2	2,41	421,2	0,936	0,938	173,7	23
11,8	11,0	2,40	415,6	0,935	0,942	188,3	54
12,1	11,3	2,41	429,0	0,934	0,938	178,3	36
14,6	13,7	2,38	515,7	0,942	0,948	195,0	10
14,9	14,0	2,39	525,9	0,939	0,944	141,1	38
14,4	13,6	2,38	509,6	0,942	0,948	151,3	36
Vitacel M80K							
Ober- stempel- presskraft $F_O$	Unter- stempel- presskraft $F_U$	Tabletten- dicke $h$	Pressdruck $\sigma_c$	R-Wert $R$	relative Dichte $\rho_r$	Spanne der Mikrohärte Mikrohärte $P$	
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
1,84	1,65	3,07	65,1	0,897	0,739	32,8	8
1,84	1,66	3,07	65,1	0,902	0,739	32,0	5
1,85	1,66	3,08	65,4	0,897	0,737	35,3	11
3,58	3,25	2,72	126,6	0,908	0,834	59,3	16
3,62	3,26	2,72	128,0	0,901	0,834	65,9	5
3,42	3,12	2,71	121,0	0,912	0,839	80,2	21
5,02	4,56	2,58	177,5	0,908	0,879	98,4	25
5,14	4,71	2,57	181,8	0,916	0,884	80,7	32
4,98	4,53	2,58	176,1	0,910	0,881	83,3	37
9,37	8,58	2,45	331,4	0,916	0,926	103,3	8
9,42	8,70	2,45	333,2	0,924	0,926	103,7	18
9,33	8,56	2,46	330,0	0,917	0,924	108,4	50
13,4	12,4	2,43	473,6	0,930	0,936	114,8	55
13,4	12,5	2,44	477,1	0,925	0,932	130,7	16
13,4	12,4	2,43	476,4	0,917	0,934	125,0	14
15,8	14,8	2,42	558,8	0,937	0,939	95,4	26
16,0	15,0	2,41	565,5	0,936	0,941	114,3	24
16,4	15,2	2,42	579,3	0,929	0,939	124,7	37



### 3.2.3.1 Tablettierparameter nach Leuenberger

Für die Leuenberger-Gleichung müssen relative Dichte  $\rho_r$  der Tablette, der aufgewendete Pressdruck  $\sigma_c$  und die Festigkeit  $P$  der Tablette in Beziehung gesetzt werden (Gleichung 3.22.). Die Festigkeit der Tablette wurde über die Mikrohärtte bestimmt (Tabelle 3.2.6).

$$P = P_{\max} \cdot (1 - e^{(\gamma \cdot \sigma_c \cdot \rho_r)}) \quad (\text{Gleichung 3.22.})$$

Die Modellparameter der Leuenberger-Gleichung  $P_{\max}$  und  $\gamma$  konnten mittels Näherungsverfahren recht gut aus den Messdaten ermittelt werden (Tab. 3.2.7, Abb. 3.2.4.). Erkennbar ist, dass bei allen Cellulosen die maximale Festigkeit  $P_{\max}$  schon bei experimentellen Pressdrücken und Verdichtungen erreicht und in Einzelwerten überschritten wurde. Mit weiter zunehmendem Pressdruck und Verdichtung ist keine weitere Zunahme der Festigkeit zu erwarten.

Tab. 3.2.7 Berechnung der Modellparameter der Leuenberger-Gleichung

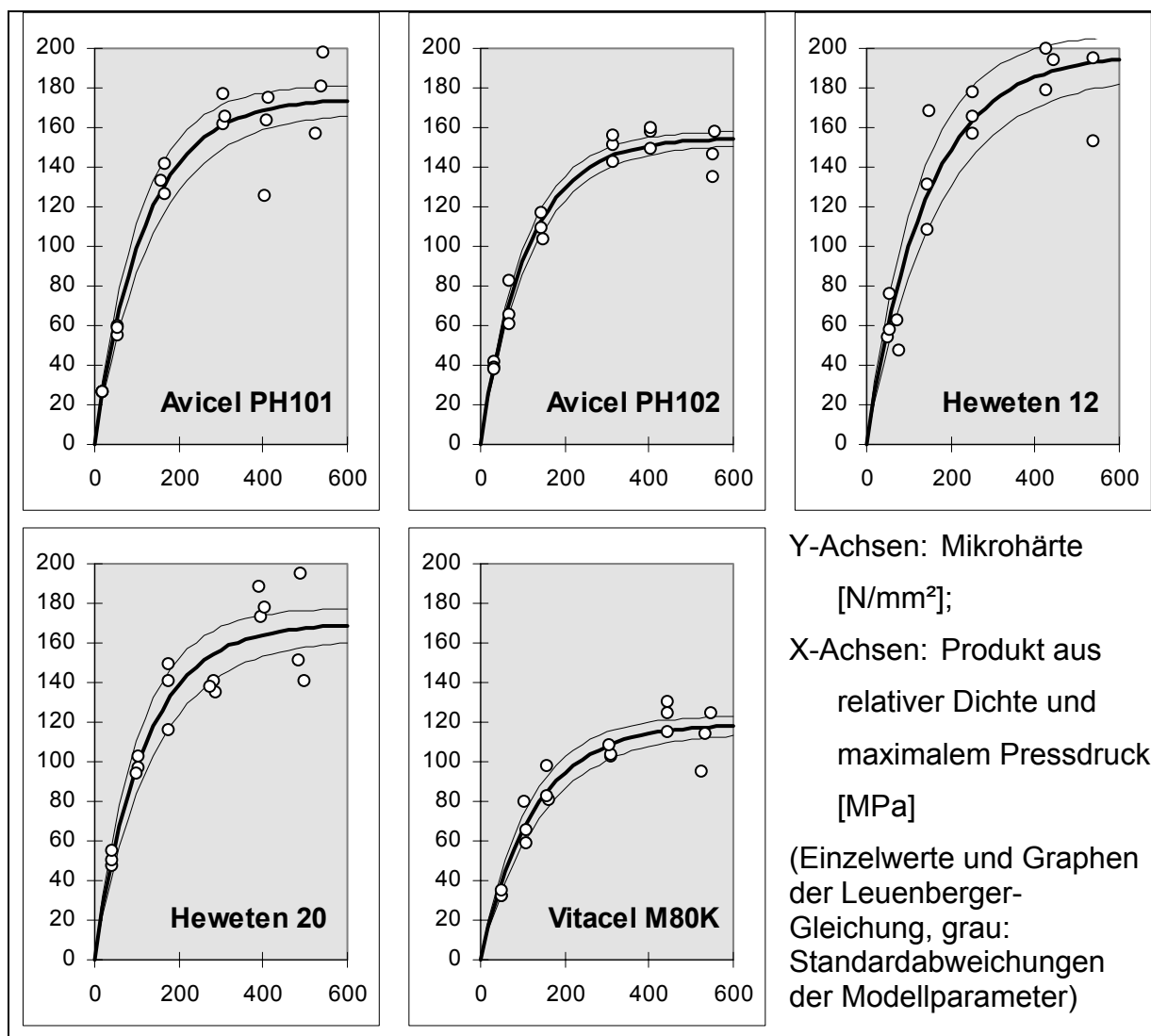
	Avicel PH101	Avicel PH102	Heweten 12	Heweten 20	Vitacel M80K
max. Festigkeit $P_{\max}$ [MPa]	174,8	154,9	197,4	170,0	119,1
s [MPa]	6,78	3,46	10,44	7,78	4,44
Presssuszeptibilität $\gamma$ [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00835	0,00903	0,00703	0,00846	0,00792
s [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00115	0,00067	0,00105	0,00124	0,00091
Anzahl Iterationen	43	56	29	47	61
Korrelationskoeffizient R	0,9722	0,9846	0,9407	0,9387	0,9568

Die maximalen Festigkeiten  $P_{\max}$  der mikrokristallinen Cellulosen heben sich deutlich von der Pulvercellulose ab. Die untersuchten mikrokristallinen Cellulosen sind damit besser kompaktierbar als die Pulvercellulose.

In [325] wurde ebenfalls ein Festigkeitsvorteil von Avicel PH101 gegenüber Avicel PH102 beschrieben. Die Autoren begründeten weiterhin mit zunehmender Feuchte abnehmende Festigkeiten mit verbessertem Partikelfluss und Umordnungsvorgängen.

Die Presssuszeptibilitäten  $\gamma$  aller untersuchten Cellulosen liegen innerhalb der Standardabweichungen. Hinsichtlich der Kompressibilität sind demnach die untersuchten Cellulosen als gleichwertig zu betrachten.

Abb.3.2.4. Graphen der Leuenberger Gleichung für Cellulosen



Anhand von Tablettierversuchen in Medien mit erhöhter Dielektrizitätskonstanten [1] tritt für mikrokristalline Cellulosen bei hohen Pressdrücken die mechanische Bindung der Tablette gegenüber der Bindung durch van-der-Waals-Kräfte zurück. Die Zunahme an Festigkeit infolge steigenden Pressdrucks wird bei van-der-Waals-Kräften nicht so stark ausgeprägt sein wie bei mechanischer Bindung. Die ausgeprägte Faserstruktur der Pulvercellulose erlaubt weniger mechanische Bindung als die poröse, agglomerierte Struktur der mikrokristallinen Cellulosen.

Die Leuenberger-Gleichung wurde auf der Grundlage von theoretischen Annahmen hergeleitet [192]. Diese Annahmen postulieren, dass sich der Tablettenquerschnitt aus Bindungspunkten zusammensetzt. Bindungspunkte treten in Form von

Kontaktpunkten  $N^+$  und nicht bindenden Punkten  $N^-$  auf. Die Festigkeit  $P$  der Tablette ist zur Anzahl von Kontaktpunkten  $N^+$  proportional.

Im Verlaufe der Pressung wandeln sich nicht bindende Punkte  $N^-$  zu Kontaktpunkten  $N^+$  um, die Festigkeit des Presslings nimmt zu. Die maximale Festigkeit  $P_{max}$  wird erreicht, wenn alle nicht bindenden Punkte umgewandelt sind ( $N^-=0$ ) und ist demnach ein Maß der Summe zur Verfügung stehender Bindungspunkte. Die Presssuszeptibilität  $\gamma$  ist ein Maß der Umwandlungsrate von nicht bindenden zu Kontaktpunkten.

Sucht man Zusammenhänge zwischen der Leuenberger-Gleichung und der Molekulargalenik nach Hüttenrauch, kann eine Relation zwischen Summe an Bindungspunkten und dem Ordnungsgrad hergestellt werden. Nach Hüttenrauch [129] erzielen Substanzen niedrigen Ordnungsgrades festere Tabletten, da mehr Fehlstellen und damit Bindungsstellen für den Zusammenhalt der Tablette zur Verfügung stehen. Entsprechend dem Modell der Pulverkompression nach Leuenberger ist die maximale Festigkeit proportional zur Anzahl von Kontaktpunkten. Grundlage der Relation wäre damit die Begriffskette:

„Ordnungsgrad – Fehlstelle – Bindungsstelle – Kontaktpunkt – maximale Festigkeit“.

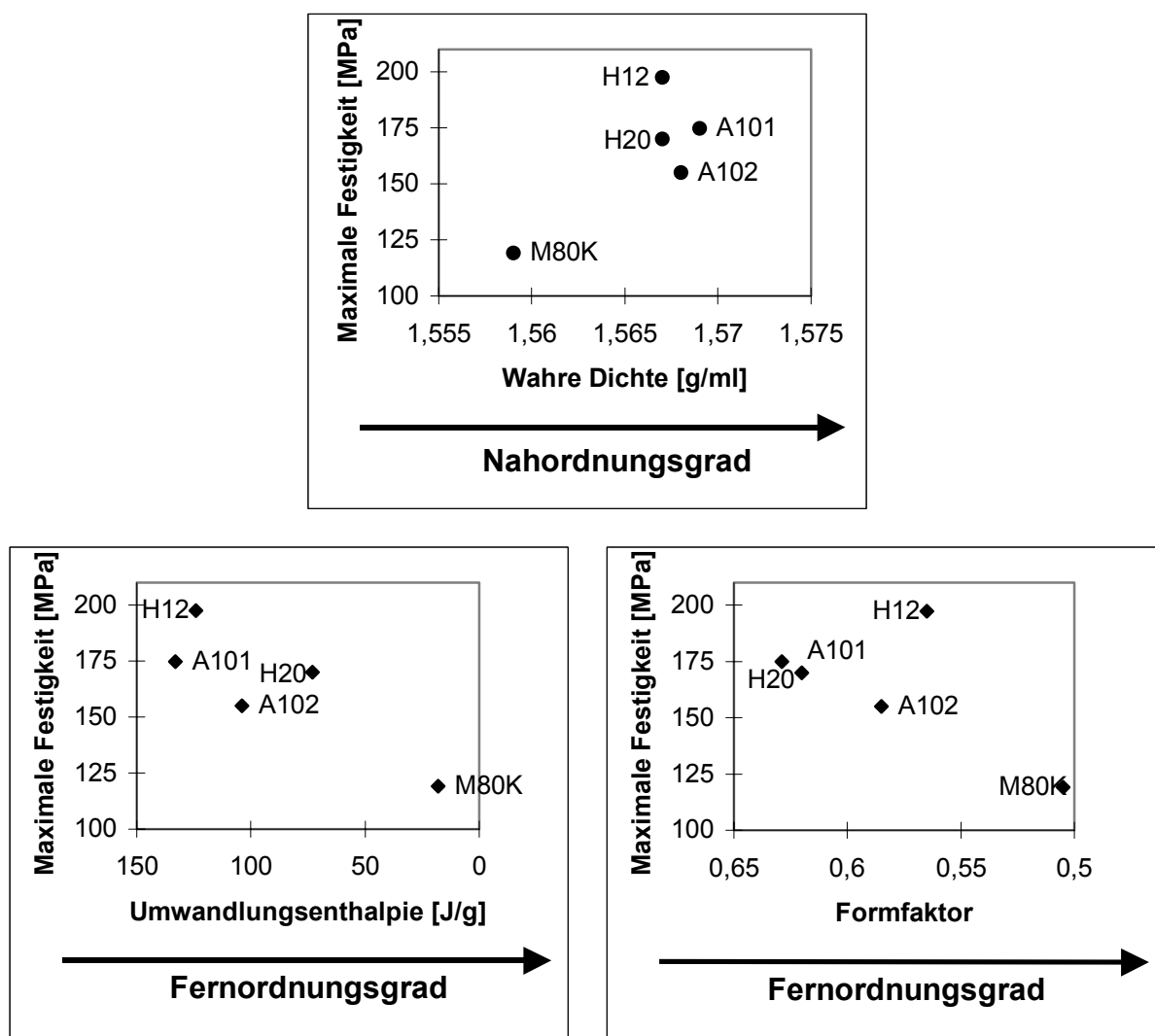
Wie bereits ausgeführt (vgl. Abb. 3.2.3.), stehen uns für direkttablettierbare Cellulosen ein Nahordnungsgrad und ein Fernordnungsgrad zu Verfügung. Es ist daher zu prüfen, welcher Ordnungsgrad der für die Tablettierung von Cellulosen der insgesamt relevante ist.

Bei Pulver- und mikrokristallinen Cellulosen mit experimentell abgestuften Polymerisationsgraden [147] nahm die maximale Festigkeit nach Leuenberger mit der röntgendiffraktometrisch gemessenen Kristallinität zu. Die Kristallinitäten bewegten sich im Bereich von 27 % - 65 %. In unseren Untersuchungen ist eine ähnliche Abhängigkeit von der Wahren Dichte zu erkennen (Abb. 3.2.5.). Doelker et al. [76, 75, 74] fanden dagegen keinen direkten Bezug zwischen der Kristallinität und der mechanischen Festigkeit von Pulver- und mikrokristallinen Cellulosen. Sie werten lediglich mikrokristalline Cellulosen als die Substanzen mit den besseren Tablettiereigenschaften. Es ist also schwer, die bessere Tablettierbarkeit mikrokristalliner Cellulosen mit der Kristallinität als alleinigem Ordnungsgradparameter zu begründen.

Die Relation zwischen den Ordnungsgradparametern Umwandlungsenthalpie, Formfaktor bzw. Wahre Dichte und der maximalen Festigkeit nach Leuenberger wird

in Abb. 3.2.5. grafisch dargestellt. Die Wahre Dichte sei, wie bereits unter 3.2.2.2 ausgeführt, ein Maß der nahkristallinen Ordnung, Transformationsenthalpie und Formfaktor Maße der Fernordnung.

Abb. 3.2.5. Relation zwischen maximaler Festigkeit nach Leuenberger und der Wahren Dichte, der Umwandlungsenthalpie und dem Formfaktor von Cellulosen



Wie der Abbildung zu entnehmen ist, nimmt die maximale Festigkeit mit abnehmender Fernordnung zu. Die Wahre Dichte als Maß für den nahkristallinen Ordnungsgrad verhält sich jedoch gegenläufig zur maximalen Festigkeit.

Die Bindungs- und Kontaktpunkte zur Vermittlung der Tablettenfestigkeit sind also im Fall der direkttablettierbaren Cellulosen nicht im nahkristallinen Bereich, sondern in

der Struktur der Mikrofibrillen, Kristallite und Fasern zu suchen. Die Festigkeit der Tablette wird wahrscheinlich durch Fernordnungsgrad der Cellulosen vermittelt.

Untersuchungen an Aluminiumhydrat [312] ergaben in analoger Weise höhere Tablettenfestigkeiten für ungeordnete Texturen bei gleicher Partikelgröße.

In [237] wird ebenfalls eine Zuordnung von physikalischen und chemischen Eigenschaften der Cellulosen zu strukturellen Eigenschaften versucht. Der Autor etabliert dabei 5 strukturelle Eigenschaften: Molekularstruktur (0,1–1 nm), Konformation (1-10 nm), supermolekulare Struktur (10-100 nm), aggregierte Partikel (100 nm-1 mm), geformte Strukturen (1-50 mm). Tablettenhärte wird als relative Eigenschaft allen Strukturen ab Konformation zugeordnet. Die Kristallinität hingegen wurde der supermolekularen Struktur zugeordnet.

Entsprechend den vorliegenden Untersuchungen entspräche jedoch die Fernordnung etwa den Strukturen ab supermolekularer Struktur, Kristallinität ist eine Eigenschaft der Konformation.

### 3.2.3.2 Tablettierparameter nach Heckel

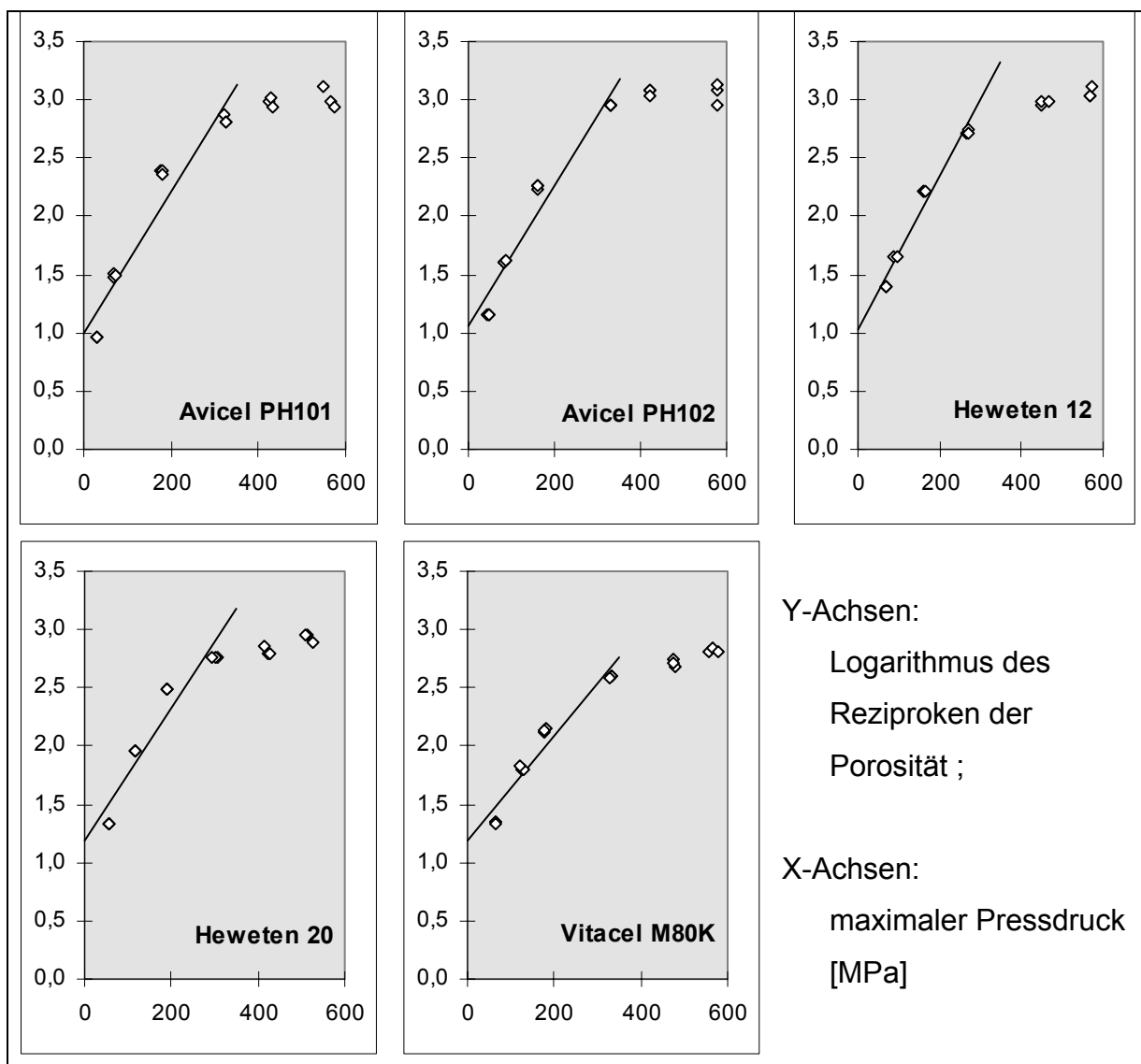
Die Heckel-Gleichung ist ein bekanntes und breit angewendetes Modell der Kompressibilität von Pulvern. In der vorliegenden Arbeit wurde die „erweiterte Heckel-Gleichung“ (Gleichung 3.19.) eingesetzt. Die experimentelle Methode entspricht dem „ejected die“-Verfahren.

$$\ln \frac{1}{1-\rho_r} = k \cdot \sigma_c + A \quad \text{mit} \quad Y = \frac{1}{k} \quad (\text{Gleichung 3.19.})$$

Der Heckel-Plot (Abb. 3.2.6.)  $\ln \frac{1}{1-\rho_r}$  gegen  $\sigma_c$  liess sich für die untersuchten

Cellulosen erwiesen schwer linearisieren. Der Anstieg der Heckel-Plots nimmt mit zunehmendem Pressdruck ab. Einige Autoren [331] verzichteten daher ganz auf Berechnung von Heckel-Konstanten der Cellulosen, andere [241] nutzten die erste Ableitung der Heckel-Plots zur Generierung der Heckel-Konstanten. Als Ursache der Nichtlinearität geben beide Arbeiten den höheren Anteil elastischer Rückdehnung der Cellulosen an. Zudem ist nach Erschöpfen der mechanischen Verformung [1] mit zunehmendem Pressdruck weniger Kompression möglich. Der Heckel-Plot der sich kaum rückdehnenden und weitgehend fragmentierenden Lactosen ist dagegen weitgehend linear (vgl. Abschnitt 3.3.3.2.).

Abb. 3.2.6. Heckel-Plots der untersuchten Cellulosen, Verfahren „ejected die“



Um die Aussagekraft der Heckel-Daten für Cellulosen zu bewerten, wurde in der vorliegenden Arbeit der Abschnitt des Heckel-Plots von 0 bis 400 MPa Pressdruck mittels linearer Regression angepasst. Die so berechneten Parameter der Heckel-Gleichung sind in Tab. 3.2.8 pulvertechnologischen Parametern der untersuchten Cellulosen gegenübergestellt.

Die im linearen Glied A der Heckel-Gleichung repräsentierten Partikelumordnungsvorgänge sind für alle untersuchten Cellulosen durchweg unterhalb der niedrigsten experimentellen Pressdrücke abgeschlossen.

Ein niedriger yield pressure resp. hohe k-Werte der Heckel-Gleichung signalisieren ein mehr plastisches Verformungsverhalten der Substanzen. Die Plastizitäten der vier untersuchten mikrokristallinen Cellulosen unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Pulvercellulose ist nach dieser Auswertung als weniger plastischer gegenüber den mikrokristallinen Cellulosen einzuschätzen.

Tab. 3.2.8 Berechnung der Modellparameter der Heckel-Gleichung und pulvertechnologische Daten der Cellulosen

	Avicel PH101	Avicel PH102	Heweten 12	Heweten 20	Vitacel M80K
Heckel-Konstante $k$ [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00614	0,00607	0,00654	0,00569	0,00450
$s$ [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00057	0,00043	0,00037	0,00056	0,00036
A	0,988	1,052	1,035	1,190	1,181
$s$	0,108	0,082	0,063	0,107	0,073
$r^2$	0,920	0,952	0,973	0,911	0,939
yield pressure $Y$ [MPa]	163	165	153	176	222
Hauptanteil der Partikelgröße	50 $\mu\text{m}$	100 $\mu\text{m}$	140-160 $\mu\text{m}$	25 $\mu\text{m}$	80 $\mu\text{m}$
Mittelwert der Partikel- fläche gemäß Bildanalyse	559 $\mu\text{m}^2$	590 $\mu\text{m}^2$	1090 $\mu\text{m}^2$	188 $\mu\text{m}^2$	684 $\mu\text{m}^2$
Trocknungsverlust	4,7 %	4,5 %	4,6 %	4,7 %	6,2 %

Die Teilchengröße der mikrokristallinen Cellulose ist bei den gewählten Regressionsbedingungen ohne Einfluss auf Heckel-Konstante bzw. yield pressure. In ähnlichen Untersuchungen [269] waren die yield pressure mikrokristalliner Cellulosen ebenfalls von Teilchengröße und Qualität unabhängig. Bei konstanter Pressgeschwindigkeit hatte nur die Feuchte der Cellulose Einfluss auf den yield pressure. Im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung lagen die ermittelten yield pressure niedriger, etwa im Bereich 50-90 MPa, was in unterschiedlichen Tablettengeometrien begründet werden kann. Die Pulvercellulose Vitacel M80K unterwirft sich in der vorliegenden Untersuchung nicht dieser Reihe, wie für mikrokristalline Cellulosen ermittelt. Trotz höherer Feuchte der Pulvercellulose ist der yield pressure höher als der der mikrokristallinen Cellulosen.

Zusammenhänge zwischen den so ermittelten Parametern der Heckel-Gleichung und dem Ordnungsgrad der Cellulosen sind nicht sicher zu belegen.

### 3.3 Lactose

Entsprechend der Problemstellung sollten Einflüsse des Ordnungsgrades auf Pulver- und Tablettierparameter untersucht werden. Aus der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Marken wurde eine ausgewählt, die neben kristallinem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat auch eine agglomerierte Lactose anbietet. Unterschiede im Ordnungsgrad dieser Lactosetypen sollten zunächst untersucht werden. Weiterhin sollte eine weitgehend amorphisierte Lactose diesen beiden Typen gegenübergestellt werden.

Von der breit angewendeten und beliebten Lactose [95] sind zwei Qualitäten im Europäischen Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997 offizinell, Lactose-Monohydrat und Wasserfreie Lactose. Die Monographie Lactose-Monohydrat [163] erlaubt neben dieser Substanz auch geringe Mengen amorpher Lactose. Die Monografie Wasserfreie Lactose [164] läßt die natürliche  $\beta$ -Lactose zu oder durch Trocknung erhaltene Gemische aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose. Derartige Gemische beruhen auf dem sich in Lösung einstellenden Gleichgewicht aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose, der Mutarotation der freien glykosidischen Hydroxylgruppe am C-1 des Glucoserestes. Die  $\beta$ -Lactose ist stabiler, da sie eine äquatoriale Konformation aller Substituenten des Glucopyranoserestes ermöglicht [163].

Gewonnen wird  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat aus Molke. Am Ende des Herstellungsvorganges stehen durch Sieben und Mahlen erhaltene Kornfraktionen zur Verfügung [181]. Lactose der Qualität EP D10 ist die größte Kornfraktion ohne weitere Zerkleinerung. Tablettose<sup>®</sup> wird durch einen nachfolgenden Agglomerationsschritt gewonnen.

Die Kristallinität von Lactose wird neben dem Herstellungsverfahren durch ihren Gehalt an Verunreinigungen beeinflusst [22]. Diese Verunreinigungen entstammen der Darstellung der Lactose und sind für einzelne Hersteller typisch. Insbesondere Lactose-Phosphat-Verbindungen hemmen selektiv das Kristallwachstum der 010- und 110-Flächen und führen zu Kristallinitätsdifferenzen an den Kristalloberflächen. In der vorliegenden Arbeit werden daher nur Lactosen verwendet, die auf einen Hersteller zurückzuführen sind.

Zur Herstellung der weitgehend amorphisierten Lactose wurde für die vorliegende Arbeit die HSM-Technologie [73] genutzt, entwickelt zur Herstellung von



---

amorphisierten Matrix-Arzneistoff-Mischungen mit verbesserten Lösungseigenschaften. Nach [107] sind vier verschiedene Möglichkeiten zur Erzeugung amorpher Feststoffe denkbar:

- Kondensation aus der Dampfphase
- Fällung aus Lösung
- Unterkühlte Schmelzen
- Mahlen und Kompaktierung von Kristallen

Die HSM-Technologie ist hier den unterkühlten Schmelzen zuzuordnen. Nach dieser Technologie hergestellte Mischungen von Matrices mit Arzneistoffen weisen durchweg erniedrigte Kristallinitäten für Matrix und Arzneistoff auf. Sie stellen meist keine festen Dispersionen dar, in denen Wirkstoff und Matrix vollständig amorph vorliegen.

Für [69] wurden verschiedene Zucker und Zuckeralkohole mit dem Modellwirkstoff Riboflavin zu HSM-Produkten verarbeitet. Lactose erwies sich in diesen Untersuchungen als effektivste Matrix unter den verschiedenen Zuckern und Zuckeralkoholen. Die Löslichkeit des Riboflavin in Wasser konnte so auf das Dreifache erhöht werden. Die gemessene Löslichkeitserhöhung von Riboflavin durch die HSM-Produkte korreliert dabei nicht mit der Löslichkeit der verwendeten Zucker und Zuckeralkohole.

Dieselben Zucker und Zuckeralkohole verbesserten die Löslichkeit von Dienogest aus dem HSM-Produkt heraus in anderer Reihenfolge [67, 66]. Für diesen Wirkstoff erwies sich Saccharose als effektivste Matrix mit einer etwa 2,5-fachen Löslichkeitsverbesserung von Dienogest. Alle anderen untersuchten Zucker und Zuckeralkohole erzielten eine etwa 1,5-fache Löslichkeitsverbesserung. Dienogest wurde bei der Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena entwickelt und findet gegenwärtig in oralen Kontrazeptiva, HRT-Präparaten und zur Behandlung der Endometriose Einsatz.

Das Andogen Testosteron [70] wurde in einer Lactose-Matrix zu einem HSM-Produkt verarbeitet und wies im Dissolutionstest (USP-Paddle) beschleunigte Freisetzungsraten an Testosteron auf. Ein Zusatz von PEG 4000 in der Lactose-Matrix senkte die Kristallinität des Testosterons als HSM-Produkt weiter und verbesserte so nochmals die Dissolution.

Ein Dienogest enthaltendes HSM-Produkt mit Lactose-Matrix wurde für [72] in ein Lipogel eingearbeitet. Bei transdermaler Applikation waren geringere Dienogest-

Blutspiegel messbar gegenüber dem unbehandelten Dienogest in Lipogel. Nach 24 h lag der Dienogest-Blutspiegel bei 3,5 ng/ml für das unbehandelte Lipogel. Die HSM-Formulierung ergab unter gleichen Bedingungen nur Blutspiegel unter 2 ng/ml. Die Verarbeitung des Wirkstoffes in der festen Dispersion bewirkte somit eine Retardierung des Wirkstoffes.

Am Beispiel von Progesteron in der Lactose-Matrix [71] wurde der Einfluß weiterer Zusätze in der HSM-Technologie untersucht.

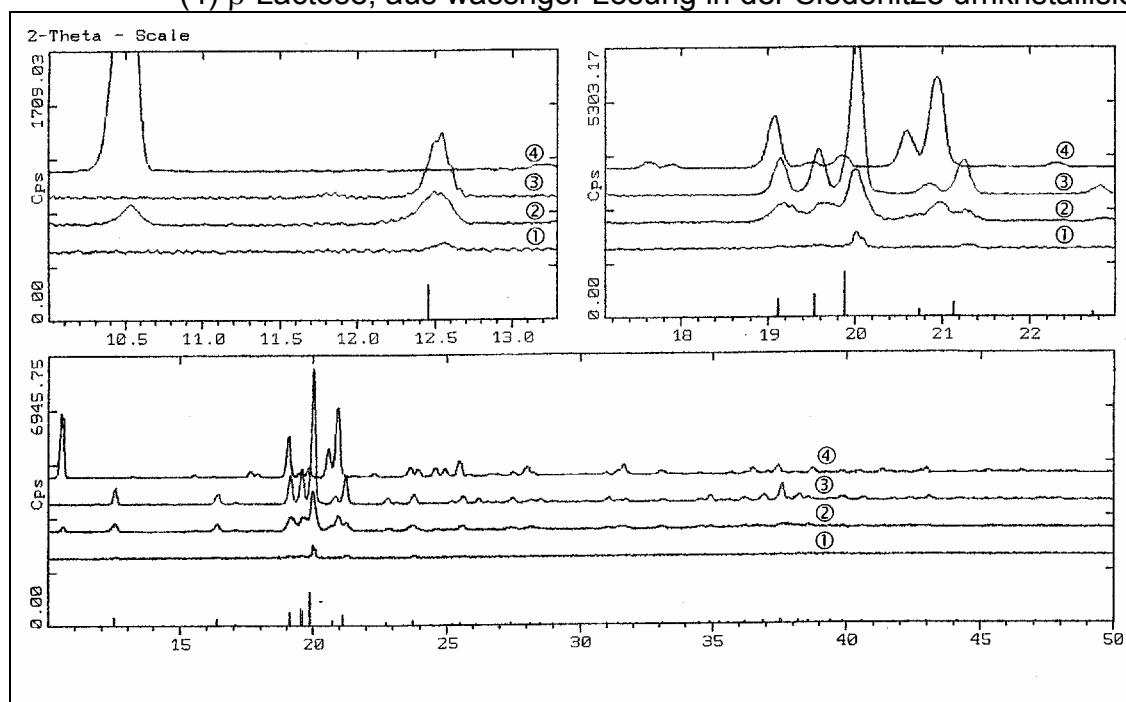
Alle bislang beschriebenen HSM-Produkte wurden zu ihrer Untersuchung nicht weiterverarbeitet oder lediglich in Hartgelatine kapseln eingefüllt. Die Tablettiereigenschaften von HSM-Produkten waren noch nicht untersucht.

### 3.3.1 Charakterisierung der HSM-Lactose, Messung der Kristallinität von Lactosen

Für die vorliegende Arbeit wurde die HSM-Lactose aus Lactose EPD10 hergestellt (Kapitel 4.2). Durch Röntgendiffraktometrie sollten zunächst die kristallinen Eigenschaften der HSM-Lactose untersucht werden.

Abb. 3.3.1 Röntgendiffraktometrischer Nachweis der Rekristallisation von HSM-Lactose

- (1) HSM-Lactose,
- (2) HSM-Lactose nach 6 h offener Lagerung,
- (3) Lactose EPD10,
- (4)  $\beta$ -Lactose, aus wässriger Lösung in der Siedehitze umkristallisiert



Wie in Abb. 3.3.1 ersichtlich, liegt die HSM-Lactose (1) weitgehend amorph vor. Bereits nach 6 h offener Lagerung bei Raumbedingungen (2) sind jedoch deutliche Rekristallisationen erkennbar. Dabei sind sowohl Rekristallisationspeaks erkennbar, die  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat (3) wie  $\beta$ -Lactose (4) zuzuordnen sind.

Amorphe Zucker kristallisieren oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur aus [274]. Für sprühgetrocknete Lactose wurde eine Glasübergangstemperatur von 17,5 °C bei 44 % relativer Luftfeuchte gemessen [273]. Damit sind bei Raumbedingungen spontane Rekristallisationsvorgänge möglich. Das Rekristallisationsprodukt ist als  $\alpha,\beta$ -Lactose – Mischkristall beschrieben [190], dessen Zusammensetzung von den Rekristallisationsbedingungen abhängt [285].

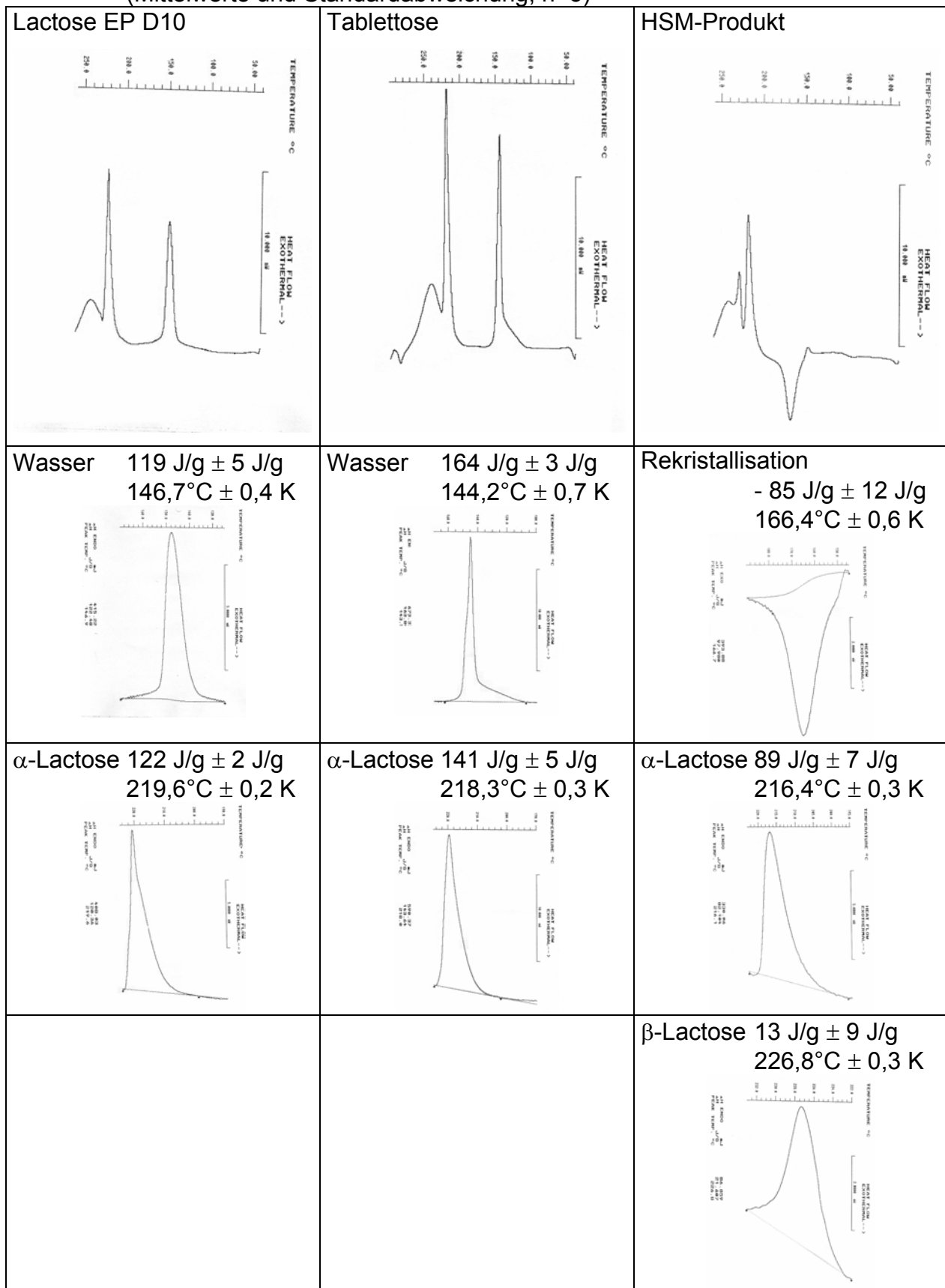
Dieses Verhalten, an sprühgetrockneter und gefriergetrockneter Lactose untersucht, liegt augenscheinlich auch bei HSM-Lactose vor. Für alle folgenden Untersuchungen wurden daher die HSM-Lactose und alle anderen Lactosen im Exsikkator über Trockenmittel aufbewahrt. Präparationen und Einwaagen wurden unter Schutzgas-Atmosphäre (Stickstoff) hergestellt.

Durch Nutzung eines internen Standards (kristallines Silicium) konnte die Kristallinität der untersuchten Lactosen mit Röntgendiffraktometrie quantifiziert werden. Demnach weist das HSM-Produkt eine Restkristallinität von 11 % auf. Die ebenfalls gemessenen Lactose - Qualitäten EP D10 und Tablettose waren als hochgradig kristallin (98 % bzw. 102 %, vgl. Tab. 3.3.1) einzuschätzen.

Eine vergleichbare Rangfolge der Kristallinitäten ist auch mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC) anhand der Schmelzenthalpien der  $\alpha$ -Lactose messbar (Abb. 3.3.2). Für HSM-Lactose ist zusätzlich ein ausgeprägter exothermer Rekristallisationsvorgang [189, 93] bei 166 °C nachzuweisen. Die dabei entstehenden Rekristallisate schmelzen bei weiterer Erwärmung bei 216 °C bzw. 227 °C, etwas unterhalb der reinen Enantiomere, wie sie für die vorliegende Arbeit gemessen wurden ( $\alpha$ -Lactose-Monohydrat - 219 °C;  $\beta$ -Lactose - 235 °C). Auf jeden Fall ist auch die im Verlaufe der DSC stattfindende Rekristallisation zu einem Mischkristall nachweisbar.

Die bei 95 °C erkennbare Stufe im DSC-Diagramm des HSM-Produktes kann dem Glasübergang zugeordnet werden. In [273] wurde die Glasübergangstemperatur von sprühgetrockneter Lactose in trockener Luft für 101 °C mittels dynamischer DSC ermittelt.

Abb. 3.3.2 DSC-Diagramme der Lactosen  
(Mittelwerte und Standardabweichung, n=3)



Für Lactose EPD10 wie auch Tablettose sind in der DSC keine amorphen Anteile durch deren Rekristallisation nachzuweisen. Die Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose ist bei Tablettose etwas höher.

Tab. 3.3.1 Schätzung der Kristallinität der Lactosen

	Lactose EP D10	Tablettose	HSM-Produkt
Herstellungstechnologie	Walzentrocknung	Agglomerierung	HSM-Technologie
Wahre Dichte (Standardabweichung)	1,534 g/cm <sup>3</sup> 0,0008 g/cm <sup>3</sup>	1,537 g/cm <sup>3</sup> 0,0003 g/cm <sup>3</sup>	1,525 g/cm <sup>3</sup> 0,0003 g/cm <sup>3</sup>
Kristallinität, röntgendiffraktometrisch	98 %	102 %	11 %
Schmelzenthalpie der $\alpha$ -Lactose, DSC	122 J/g $\pm$ 2 J/g	141 J/g $\pm$ 5 J/g	(89 J/g $\pm$ 7 J/g)

Verglichen mit der heliumpyknometrisch gemessenen Wahren Dichte (Tab. 3.3.1), stellen alle drei Methoden zur Abschätzung der Kristallinität dieselbe Rangfolge auf: Die Kristallinität der Tablettose ist nur geringfügig höher als die der Lactose EP D10. Das HSM-Produkt liegt dagegen im amorphen Zustand vor. Es enthält einen Anteil Restkristallinität, der durch die HSM-Technologie nicht vollständig verhindert werden kann.

### 3.3.2 Pulvertechnologische Untersuchung von Lactosen

Neben der unter 3.3.2.2. beschriebenen Kristallinität wurden pulvertechnologische Untersuchungen an den Lactosen durchgeführt. Im mikroskopischen Bild (Abb. 3.3.3) sind ausgeprägte morphologische Unterschiede zwischen den Lactosen erkennbar.

In [293] postulierter glasartiger Kitt in den Partikeln der Tablettose ist in den auflichtmikroskopischen Aufnahmen nicht erkennbar. Zudem geben die o.a. Untersuchungen zur Kristallinität keine Hinweise auf messbare amorphe Anteile in der Tablettose.

Bei vergleichbarer Korngröße (Tab. 3.3.2) liegt die Lactose EP D10 in großen Kristallen vor. In der HSM-Lactose sind fadenförmige und kugelförmige Partikel erkennbar, die vom teilweisen Schmelzen während der Herstellung abzuleiten sind. Der Anteil erkennbarer Kristalle ist gering. Die Morphologie der Tablettose ist gegenüber der Lactose EPD10 und der HSM-Lactose durch das Vorliegen von Agglomeraten bedeutend weniger geordnet.

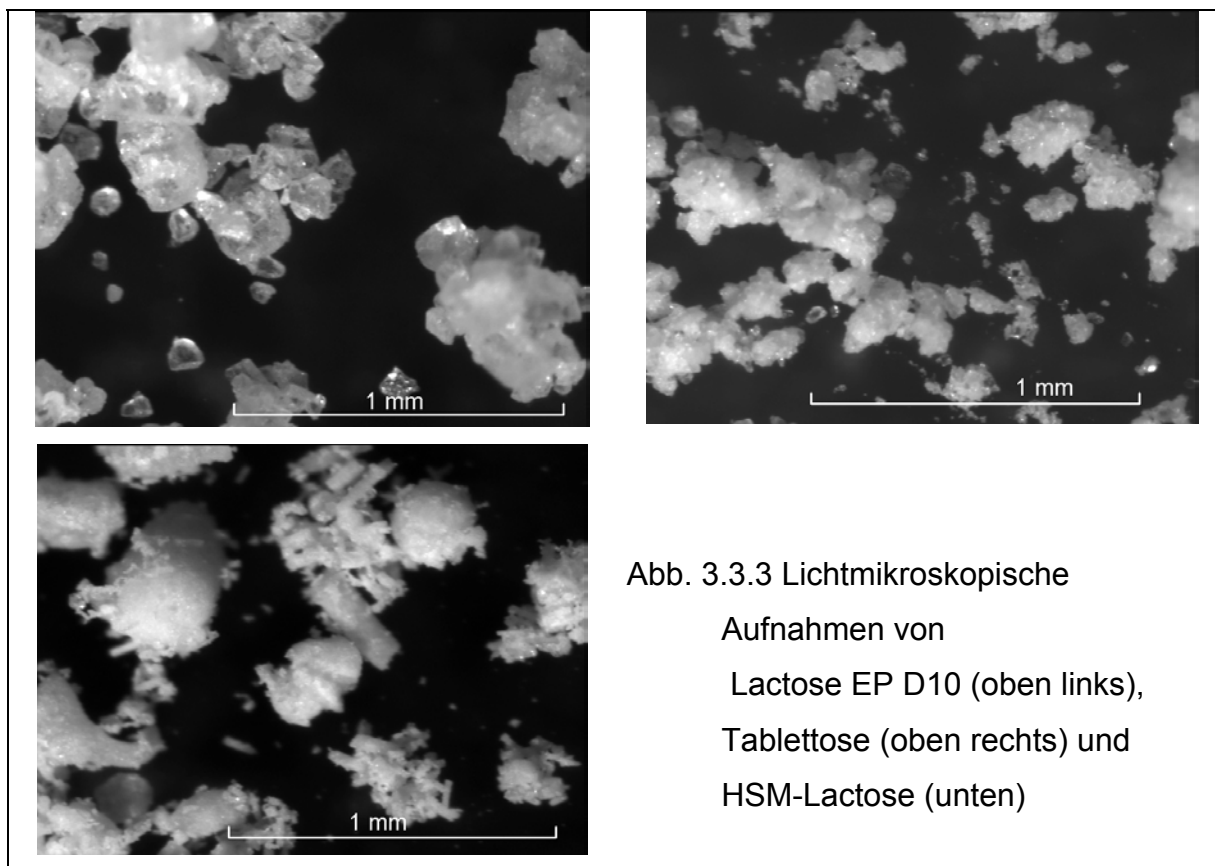


Abb. 3.3.3 Lichtmikroskopische  
Aufnahmen von  
Lactose EP D10 (oben links),  
Tablettose (oben rechts) und  
HSM-Lactose (unten)

Hinsichtlich ihrer pulvertechnologischen Parameter (Tab. 3.3.2) sind die drei untersuchten Lactosen vergleichbar. Der Trocknungsverlust wurde bei 105 °C gemessen und erfasst nicht das Kristallwasser. Eine ähnliche Prüfung kennt die USP 23 /NF 18 (1995) mit der Messung eines Trocknungsverlustes bei 80 °C. Der relativ hohe Trocknungsverlust des HSM-Produktes lässt sich in seiner Hygroskopizität begründen.

Tab. 3.3.2 Pulvertechnologische Daten der Lactosen

	Lactose EP D10	Tablettose	HSM-Produkt
Partikelgröße [%], Massenfraktion	100 % < 1000 µm 36,3 % < 400 µm 7,7 % < 160 µm	100 % < 1000 µm 90,7 % < 400 µm 42,3 % < 160 µm	96,1 % < 1000 µm 82,5 % < 400 µm 38,9 % < 160 µm
Schüttdichte [g/ml]	0,50	0,56	0,56
Stampfdichte [g/ml]	0,53	0,66	0,68
Trocknungsverlust [%]	0,04	0,06	0,19

### 3.3.3 Tablettierversuche und Eigenschaften der Tabletten

Für die Tablettierversuche mit den vorgestellten Lactosen wurde wie in 3.2.3. dargelegt verfahren.

Die Daten der Tablettierversuche sind in Tab. 3.3.3 kurz zusammengefasst. Mit zunehmendem Pressdruck war eine Zunahme der relativen Dichte zu verzeichnen. Bei hohen Pressdrücken hatten die hergestellten Tabletten bereits eine scheinbare Dichte, die bis zu 98 % der wahren Dichte der unverpressten Lactose betrug. Der zur Kontrolle der Stempelschmierung ebenfalls erfasste R-Wert stieg mit zunehmenden Pressdruck im etwa selbem Ausmaß wie bei den Cellulosen.

Die gemessene Mikrohärte der Lactosetabletten nahm mit zunehmendem Pressdruck zu. Dabei waren die am HSM-Produkt erzielten Härten tendenziell geringer als die der Lactose EP D10 und Tablettose.

Tab. 3.3.3 Messwerte aus dem Verlauf der Tablettierung von Lactosen und an den Tabletten

(Für die Zeichen und Abkürzungen vgl. VI Formelverzeichnis)

Lactose EP D10							
Oberstempel-presskraft	Unterstempel-presskraft	Tabletten-dicke	Pressdruck	R-Wert	relative Dichte	Mikrohärte	Spanne der Mikrohärte
$F_O$	$F_U$	$h$	$\sigma_c$	$R$	$\rho_r$	$P$	
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
0,78	0,67	3,135	27,6	0,868	0,735	9,0	3
0,81	0,68	3,12	28,8	0,838	0,739	8,0	5
0,82	0,69	3,13	29,0	0,846	0,737	7,0	3
2,99	2,68	2,71	105,8	0,896	0,851	63,3	31
3,01	2,68	2,72	106,5	0,892	0,849	67,0	24
3,06	2,77	2,72	108,3	0,905	0,848	55,0	6
6,83	6,14	2,47	241,4	0,900	0,933	179,3	49
7,17	6,46	2,49	253,5	0,902	0,926	203,7	66
7,24	6,55	2,49	256,2	0,905	0,926	149,3	53
9,77	8,88	2,41	345,5	0,909	0,957	158,7	59
10,1	9,14	2,42	356,2	0,907	0,951	234,7	45
10,2	9,23	2,42	362,0	0,902	0,953	163,0	24
13,7	12,4	2,37	483,8	0,905	0,973	278,0	101
13,9	12,6	2,39	492,8	0,904	0,965	308,7	64
14,1	12,7	2,39	499,8	0,899	0,965	352,3	32
16,1	14,7	2,36	571,0	0,908	0,977	346,0	96
16,2	14,6	2,36	573,0	0,902	0,977	275,7	32
16,5	14,9	2,37	582,9	0,901	0,973	304,7	61

Tablettose							
Ober- stempel- presskraft	Unter- stempel- presskraft	Tabletten- dicke	Pressdruck	R-Wert	relative Dichte	Mikrohärte	Spanne der Mikrohärte
$F_O$	$F_U$	$h$	$\sigma_c$	$R$	$\rho_r$	$P$	
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
0,85	0,74	3,00	30,2	0,869	0,768	9,3	3
1,06	0,94	3,02	37,3	0,888	0,762	15,7	1
1,13	1,00	3,02	40,1	0,884	0,761	16,3	3
2,23	2,02	2,80	78,9	0,905	0,822	37,3	7
2,33	2,08	2,80	82,4	0,892	0,822	42,7	11
2,42	2,03	2,80	85,8	0,836	0,820	42,0	4
5,45	4,90	2,56	192,8	0,899	0,899	151,0	9
5,46	4,92	2,57	193,2	0,901	0,895	132,0	10
5,47	4,76	2,56	193,4	0,871	0,897	143,7	4
8,65	7,88	2,45	305,9	0,912	0,939	211,3	19
8,76	7,97	2,46	310,0	0,909	0,937	206,7	23
9,01	8,17	2,46	318,7	0,907	0,935	224,3	35
11,8	10,7	2,37	415,9	0,907	0,971	293,3	60
12,2	11,1	2,40	430,5	0,913	0,959	299,3	70
12,2	11,4	2,39	431,2	0,913	0,964	314,7	23
14,9	13,6	2,34	526,1	0,912	0,985	324,3	65
15,2	13,8	2,35	537,7	0,909	0,979	341,7	49
15,4	14,0	2,35	545,4	0,907	0,979	331,7	60
HSM-Produkt							
Ober- stempel- presskraft	Unter- stempel- presskraft	Tabletten- dicke	Pressdruck	R-Wert	relative Dichte	Mikrohärte	Spanne der Mikrohärte
$F_O$	$F_U$	$h$	$\sigma_c$	$R$	$\rho_r$	$P$	
[kN]	[kN]	[mm]	[MPa]	-	-	[MPa]	[MPa]
1,65	1,45	2,87	58,4	0,876	0,808	40,0	11
1,66	1,44	2,88	58,7	0,865	0,805	33,0	18
1,66	1,44	2,87	58,8	0,869	0,808	32,7	19
3,15	2,86	2,66	111,3	0,908	0,872	67,7	24
3,21	2,91	2,66	113,5	0,907	0,872	84,7	30
3,21	2,91	2,66	113,5	0,906	0,872	99,3	25
6,37	5,74	2,465	225,3	0,901	0,941	111,3	27
6,55	5,90	2,48	231,6	0,901	0,935	148,0	85
6,57	5,92	2,475	232,4	0,902	0,937	156,3	33
8,90	8,15	2,415	314,8	0,915	0,960	195,0	63
9,57	8,76	2,40	338,6	0,915	0,966	197,7	87
9,80	8,98	2,42	346,8	0,916	0,958	222,7	79
10,7	9,86	2,37	377,9	0,923	0,979	186,3	13
11,0	10,1	2,385	390,9	0,912	0,972	199,0	27
11,6	10,7	2,41	411,1	0,921	0,962	200,7	31
15,3	14,1	2,38	540,0	0,924	0,974	225,3	53
15,3	14,2	2,38	540,1	0,929	0,974	225,7	68
15,6	14,4	2,39	551,4	0,924	0,970	234,3	26



### 3.3.3.1 Tablettierparameter nach Leuenberger

Relative Dichte  $\rho_r$  der Tablette, Pressdruck  $\sigma_c$  und die Festigkeit  $P$  der Tablette gehen in die Leuenberger-Gleichung ein (Gleichung 3.22, vgl. 3.2.3.1). Als Parameter des Modells wurden die maximale Festigkeit  $P_{max}$  und die Presssuszeptibilität  $\gamma$  durch Näherungsverfahren aus den Messdaten ermittelt (Tab. 3.3.4, Abb. 3.3.4).

Für Lactose EPD10 und Tablettose wurde die berechnete maximale Festigkeit  $P_{max}$  im experimentellen Raum nicht einmal zu Hälfte erreicht. Entsprechend steil sind die Kurven in der graphischen Darstellung. Die berechneten Presssuszeptibilitäten  $\gamma$  waren ebenfalls vergleichbar. In den graphischen Darstellungen sind Differenzen der Messdaten von den Kurven erkennbar. Im Falle der Lactose EP D10 sind die Differenzen so groß, dass auf die graphische Darstellung der Standardabweichungen verzichtet wurde. Die Differenzen lassen sich darauf zurückführen, dass der experimentelle Raum für Lactose EP D10 und Tablettose nur den ersten, steilen Anstieg der Kurven widerspiegelt. Die weitere Annäherung der gemessenen Mikrohärte an die maximale Festigkeit  $P_{max}$  wird nicht wiedergegeben.

Tab. 3.3.4 Berechnung der Modellparameter der Leuenberger-Gleichung für Lactosen

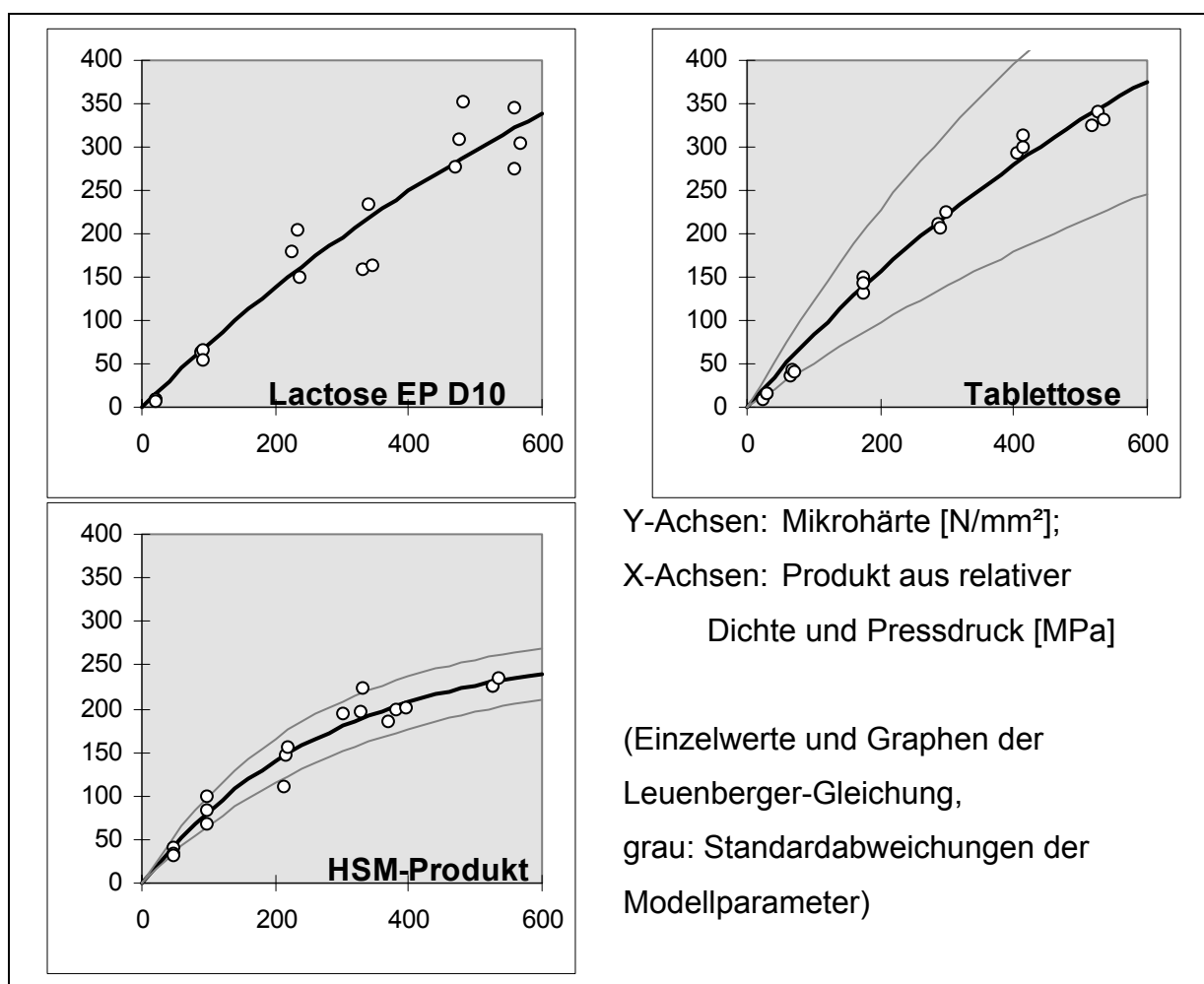
	Lactose EP D10	Tablettose	HSM-Produkt
max. Festigkeit $P_{max}$ [MPa]	704,7	720,3	271,7
s [MPa]	482,1	139,2	20,7
Preßsuszeptibilität $\gamma$ [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00109	0,00123	0,00361
s [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00096	0,00031	0,00055
Anzahl Iterationen	54	17	72
Korrelationskoeffizient R	0,9632	0,9944	0,9796

Ein völlig anderes Bild ergibt sich für das HSM-Produkt. Die maximale Festigkeit  $P_{max}$  wird im experimentellen Raum fast erreicht.  $P_{max}$  liegt etwa bei 40 % der für die kristallinen Lactosen berechneten Werte. Die Presssuszeptibilität des HSM-Produktes dagegen ist dreimal höher als die von Lactose EP D10 oder Tablettose.

Zusammengefasst sind Lactose EP D10 und Tablettose hinsichtlich Kompaktibilität und Kompressibilität hier nicht zu unterscheiden. Die Kompaktibilität des HSM-Produktes ist geringer, dessen Kompressibilität jedoch höher.

Die gemessenen Parameter der  $\alpha$ -Lactose sind mit anderen Untersuchungen vergleichbar. Leuenberger [191] bestimmte  $P_{max}$  mit 511 MPa und  $\gamma$  mit  $0,00189 \text{ MPa}^{-1}$ . Zum Vergleich lagen die entsprechenden Werte für wasserfreie  $\alpha$ -Lactose bei 389 MPa bzw.  $0,00440 \text{ MPa}^{-1}$ .

Abb. 3.3.4 Graphen der Leuenberger-Gleichung für Lactosen



In Vergleichen von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat, Tablettose und zwei verschiedenen sprühgetrockneten Lactosen [324, 332] wiesen Tabletten aus Tablettose höhere Festigkeiten (Bruchfestigkeit, Abrieb) gegenüber  $\alpha$ -Lactose auf. Diese Festigkeitsrelationen sind mit der Mikrohärte der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Die Aggregate der Tablettose erzielen etwas stärkere Bindungen als die monolithischen Kristalle der  $\alpha$ -Lactose stärker, da sie stärker der Fragmentation

unterliegen. Die parallel untersuchten sprühgetrockneten Lactosen erzielten jedoch noch bessere Festigkeiten. Nach [293] liegen jedoch die eingesetzten Marken sprühgetrockneter Lactose nur zum Teil amorph vor. Deren bessere Bindung wird hauptsächlich durch plastisches Fließen während der Pressung hervorgerufen.

Das HSM-Produkt dagegen liegt weitgehend amorph vor. In den Untersuchungen nach der Heckel-Gleichung konnte keine erhöhte Plastizität festgestellt werden. Die Aussagen zur Tablettose werden jedoch in der geringeren gemessenen Plastizität bestätigt.

An durch Mahlung in ihrem Ordnungsgrad herabgesetzter  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat maß Hüttenrauch [138] mit abnehmendem Ordnungsgrad zunehmende Festigkeiten der Tabletten. Die geringere Festigkeit der HSM-Tabletten trotz geringerer Kristallinität liesse sich damit begründen, dass HSM-Lactose nicht mehr allein dem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat zugeordnet werden kann. Der Einfluss des Fernordnungsgrades scheint von geringerer Bedeutung zu sein, da nach [1] die Festigkeit einer  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Tablette ausschließlich über Wasserstoffbrücken und van-der-Waals-Kräfte vermittelt wird.

Wasserfreie kristalline  $\alpha$ -Lactose weist noch bessere Festigkeit als sprühgetrocknete amorphe Lactose [181] auf. Dieses Phänomen wird in analoger Weise auf seine besondere Oberflächenstruktur und das Vorliegen in Form von Aggregaten vieler stabiler  $\alpha$ -Lactose-Kristalle [188, 316] zurückgeführt.

### 3.3.3.2 Tablettierparameter nach Heckel

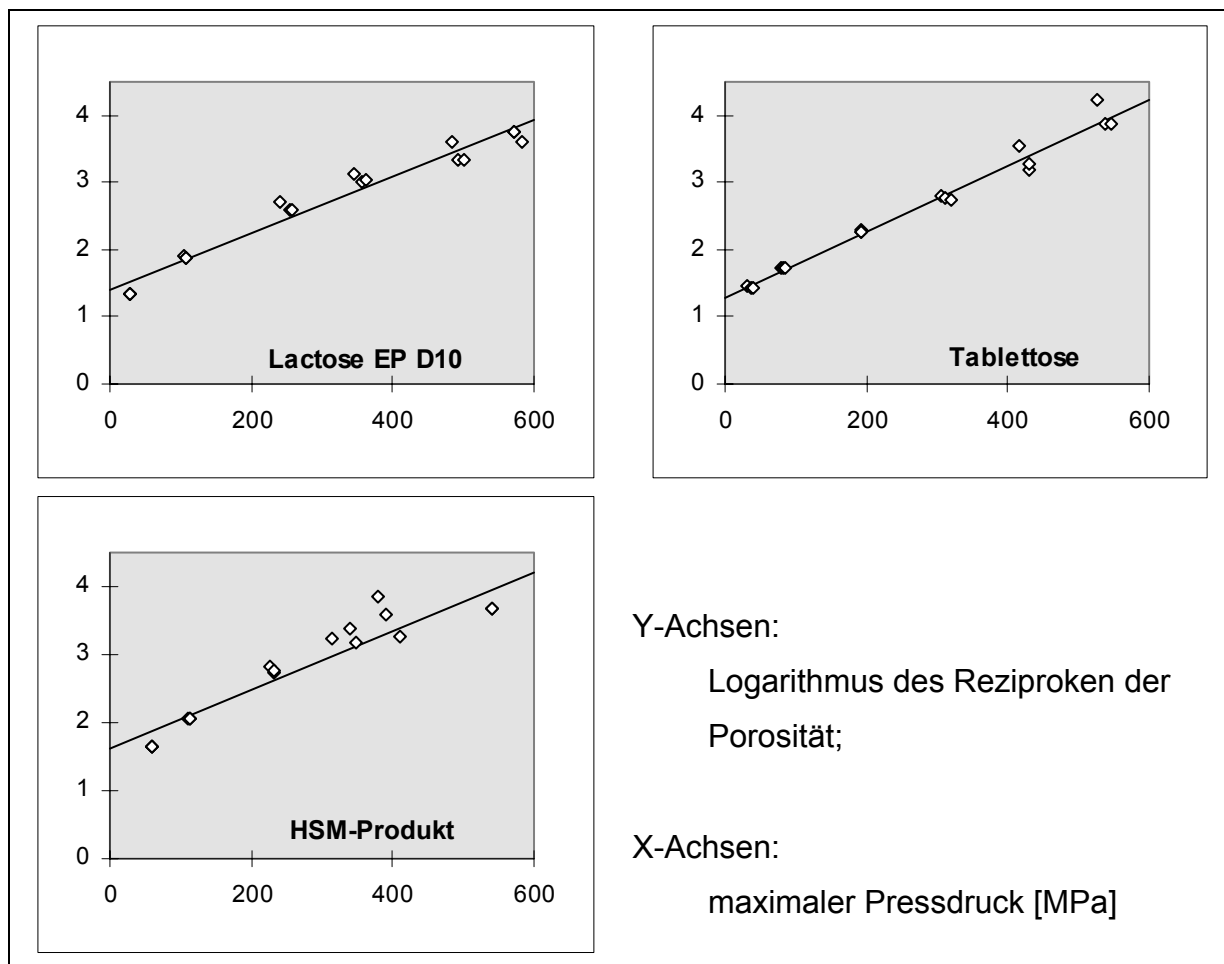
Die Parameter der „erweiterten Heckel-Gleichung“ (Gleichung 3.19, vgl. 3.2.3.2) wurden durch Regression ermittelt. Die verwendeten Messwerte, relative Dichte  $\rho_r$  und maximaler Pressdruck  $\sigma_c$ , wurden dafür nach dem „ejected die“-Verfahren erhoben.

Die Heckel-Plots (Abb. 3.3.5)  $\ln \frac{1}{1 - \rho_r}$  gegen  $\sigma_c$  von Lactose EP D10 und Tablettose

sind im gesamten experimentellen Raum linear. Die Linearisierung des Heckel-Plots der HSM-Lactose war nicht ganz so erfolgreich. Die Korrelationskoeffizienten der Regressionen ließen sich jedoch in keinem Fall verbessern, indem erste Punkte der Graphen nicht einbezogen wurden. Partikelumordnungsvorgänge sind daher höchstens Pressdrücken unterhalb von 30 MPa zuzuordnen. Lediglich für sehr

niedrigere Pressgeschwindigkeiten konnten Partikelumordnungsvorgänge für kristalline  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat mittels Heckel-Gleichung festgestellt werden [86].

Abb. 3.3.5 Heckel-Plots der untersuchten Lactosen, Verfahren „ejected die“



Tab. 3.3.5 fasst die so berechneten Modellparameter der Heckel-Gleichung zusammen.

Die höheren yield pressure  $Y$  wurden für Lactose EP D10 und das HSM-Produkt errechnet. Damit ist für beide Substanzen eine geringere Plastizität als Tablettose anzunehmen.

Der yield pressure ist von der Partikelgröße abhängig. Die höchste Wert wurde bei Lactosen für mittlere Kornfraktionen von 100  $\mu\text{m}$  festgestellt [86]. Für kleinere und größere Fraktionen sinkt der yield pressure wieder. Das Ausmaß dieses Effektes ist jedoch streng von der Versuchsanordnung abhängig. In anderen Untersuchungen ist dieser Effekt nicht ausgeprägt [84].

Amorphe Lactose, durch Sprühtrocknung gewonnen, weist mit zunehmendem Feuchtigkeitsgehalt abnehmende yield pressure auf [288]. Begründet wird die

erhöhte Plastizität mit dem Sinken der Glasübergangstemperatur, einer Parallele zum Verhalten der Cellulosen.

Tab. 3.3.5 Berechnung der Modellparameter der Heckel-Gleichung

	Lactose EP D10	Tablettose	HSM-Produkt
Heckel-Konstante $k$ [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00422	0,00492	0,00427
$s$ [MPa <sup>-1</sup> ]	0,00021	0,00017	0,00040
$A$	1,409	1,288	1,631
$s$	0,074	0,054	0,129
Korrelationskoeffizient $r^2$	0,963	0,981	0,879
yield pressure $Y$ [MPa]	237,2	203,2	234,0

Für Lactosen wurde mit Hilfe der Energiebilanz beim Tablettieren [78] eine mit zunehmenden Pressdruck steigende Plastizität gemessen. In den vorliegenden Untersuchungen ergaben sich jedoch keine Anhaltspunkte für ein derartiges Verhalten.

Der Quotient aus Pressdruck und yield pressure („in-die“ gemessen) kann als Maß der Kontaktfläche [84] interpretiert werden. Unterschiede in der Bruchfestigkeit [288, 289] von Tabletten aus amorphen Lactosen unterschiedlicher Feuchte konnten auf die Kontaktflächenänderung während der Tablettierung sowie auf Porositätsunterschiede des Ausgangsmaterials zurückgeführt werden.

### 3.3.3.3 Ordnungsgrad von Lactose im Verlauf der Tablettierung

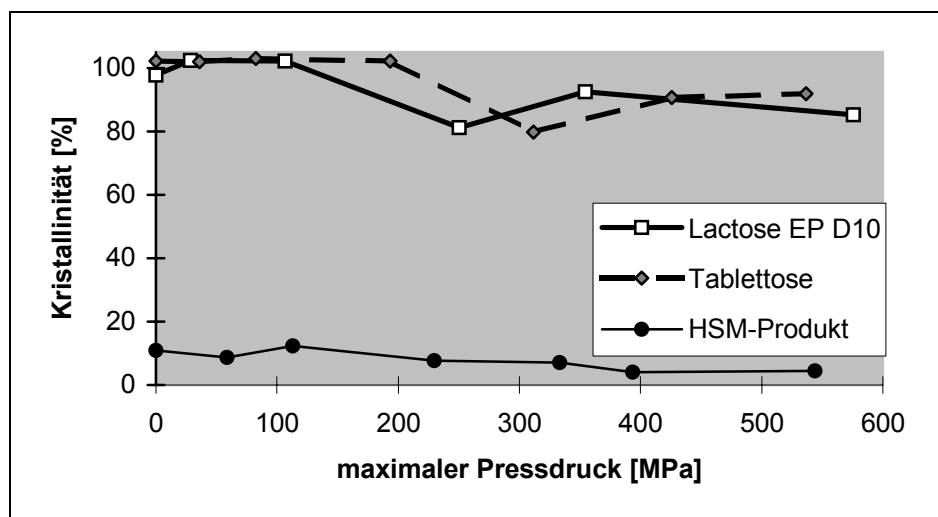
In den Übersichtsartikeln [129, 130] der von Hüttenrauch et al. definierten Molekulargalenik werden folgende Beziehungen zwischen Ordnungsgrad und Tablettierung postuliert, die in zahlreichen Einzelpublikationen unterstützt wurden:

- Verformung bedeutet Energiespeicherung in Form von Gitterstörung
- Stoffe höherer Gitterenergie sind schwerer aktivierbar, ergeben nach Verpressung weniger feste Tabletten
- Stoffe höheren Ordnungsgrads erniedrigen ihren Ordnungsgrad unter Pressung, je höher der initiale Ordnungsgrad um so stärker ist dessen Senkung

- Stoffe niedrigen Ordnungsgrades erhöhen ihren Ordnungsgrad unter Pressdruck infolge von Rekristallisationen. Für jeden Stoff wird ein Ordnungsgrad postuliert, bei dem die Einwirkung von Pressdruck weder Erhöhung noch Erniedrigung des Ordnungsgrades bewirkt.

Die Änderung des Ordnungsgrades im Verlauf der Tablettierung wurde durch den Arbeitskreis Hüttenrauch in den Jahren 1976-1989 intensiv untersucht [137, 133, 138, 139, 141, 136, 140, 143, 142, 134, 144, 145, 132]. Als Messgröße des Ordnungsgrades wurde die Wahre Dichte benutzt, bestimmt mittels Schwebemethode. Für die vorliegende Arbeit wurden in analoger Weise heliumpyknometrische Messungen der Wahren Dichte der hergestellten Tabletten vorgenommen, sowohl der unbeschädigten als auch der zerkleinerten Tabletten. Die erzielten inkonsistenten Daten der Messungen zur Wahren Dichte der Presslinge waren jedoch nicht auswertbar. Ähnliche Erfahrungen wurden in anderen Arbeiten [173] publiziert. Die Autoren verweisen auf Poren und Mikrobrüche innerhalb der Tablette, die das Messergebnis verfälschen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die mechanische Belastung des Materials bei Tablettierung mittels Excenterpresse sehr inhomogen ist.

Abb. 3.3.6 Röntgendiffraktometrische Kristallinität von Lactose nach Tablettierung in Abhängigkeit des maximalen Pressdruckes



Röntgendiffraktometrische Untersuchungen der zerkleinerten Lactosetabletten (Abb. 3.3.6) verweisen jedoch im Trend auf eine Abnahme der Kristallinität der Lactose im Verlauf der Tablettierung. Da für jeden Punkt der Graphik alle Tabletten

---

einer Presskraftstufe gemeinsam aufgearbeitet werden mussten, sind nur Trendaussagen möglich.

Wie in den oben angeführten Zusammenhängen zwischen Ordnungsgrad und Tablettierung postuliert, nimmt die Kristallinität der kristallinen Lactosen infolge Verpressung stärker ab als die der HSM-Lactose. Die Abnahme der Kristallinität erfolgt jedoch nicht in dem Maß, wie für Lactose von Hüttenrauch und Keiner in [137] berichtet. Deren Tabletten hatten im Gegensatz zu den vorliegenden Untersuchungen größeren Durchmesser, wurden mit längerer Druckhaltezeit gepresst und enthielten einen Schmiermittelanteil.

Eine Zunahme der Kristallinität der fast amorphen HSM-Lactose infolge Verpressung wurde nicht beobachtet. Entsprechende Beobachtungen wurden nach mechanischer Aktivierung der Lactose [145] gemacht. Wegen der thermischen Aktivierung der HSM-Lactose scheint eine Rekristallisation während der kurzen Druckverweilzeiten der praktischen Tablettierung nicht möglich. Bei einer Rekristallisation amorpher Lactose treten normalerweise Peaks auf, die der  $\beta$ -Lactose zuzuordnen sind. Derartige Peaks wurden im Ergebnis der Pressvorgänge nicht beobachtet, so dass übereinstimmend mit obigem Befund eine Rekristallisation der HSM-Lactose bei diesen Vorgängen weitgehend ausgeschlossen werden kann.

## VI MATERIALIEN UND METHODEN

### 4.1 Materialien

Alle in der Dissertation aufgeführten Festsubstanzen, Lösungsmittel und Gase wurden, wenn nicht anderweitig spezifiziert, mit der Reinheit pro analysi eingesetzt.

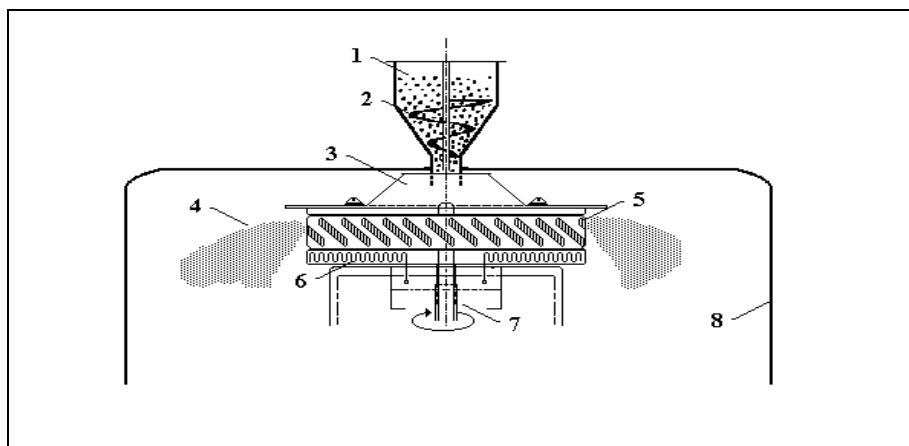
<b>Handelsname (chemische Bezeichnung)</b>	<b>Qualität (Bezugsquelle)</b>
Avicel PH101 (mikrokristalline Cellulose)	NF, Ph. Eur. (Lehmann&Voss&Co., Hamburg, Chg. 6211)
Avicel PH102 (mikrokristalline Cellulose)	NF, Ph. Eur. (Lehmann&Voss&Co., Hamburg, Chg. 7206)
Heweten 12 (mikrokristalline Cellulose)	NF, Ph. Eur. (J. Rettenmaier & Söhne, Ellwangen, Chg. 4113073)
Heweten 20 (mikrokristalline Cellulose)	NF, Ph. Eur. (J. Rettenmaier & Söhne, Ellwangen, Chg. 5103203)
Vitacel M 80 K (Pulvercellulose)	NF, Ph. Eur. (J. Rettenmaier & Söhne, Ellwangen)
Silicium	Kristallines Silicium, gemahlen (dummy wafer der Halbleiterindustrie)
Magnesiumstearat	Ph. Eur. (Magnesia, D-Lüneburg, Chg. 0294014423)
Lactose EPD10 ( $\alpha$ -Lactose-Monohydrat)	NF, Ph.Eur. (Meggle, D-Wasserburg, Chg. 08/93)
Tablettose ( $\alpha$ -Lactose-Monohydrat)	NF, Ph.Eur. (Meggle, D-Wasserburg, Chg. L211)
Dimeticon 350	Ph.Eur. (Synthapharm, D-Mühlheim, Chg. 97040860)
Stickstoff	Stickstoff N50 (Air Liquide GmbH, Düsseldorf)

### 4.2 Herstellung der HSM-Produkte

Zur Herstellung von HSM-Produkten wird der Wirkstoff mit der Matrix trocken gemischt. Für die vorliegende Arbeit wurde die Lactose ohne weitere Zusätze in die Zuführung (1,2 vgl. Abb. 5.1) der Apparatur gegeben. Der darunter befindliche Becher (3) rotiert mit ca.  $3500 \text{ min}^{-1}$ . Nach Zuführung in den Becher kommt die Lactose kurzzeitig mit den Heizelementen (6) in Kontakt, schmilzt je nach Matrix auf und wird sofort durch die Auslaßschlitze (5) in das umgebende Gas abgeschleudert. Dabei kühlt das jetzt vorliegende HSM-Produkt (4) schlagartig ab und kann dem Produktbehälter (8) entnommen werden.



Abb. 5.1      Prinzipskizze der verwendeten HSM-Apparatur (zu den Bezeichnungen vgl. Text)



Lactose EPD10 wurden portionsweise (jeweils 50 g) in die Zuführung (Position 1) gegeben und abgeschleudert. Die Temperatur der Heizelemente (Pos. 5, 6) lag bei 200 °C, das umgebende Gas war Luft von Raumtemperatur. Das so erhaltene watteartige Produkt wurde nach Abkühlung mittels Mörser und Pistill pulverisiert.

### 4.3 Tablettierung

#### 4.3.1 Instrumentierung der Tablettenpresse und Aufzeichnung der Presskraftsignale

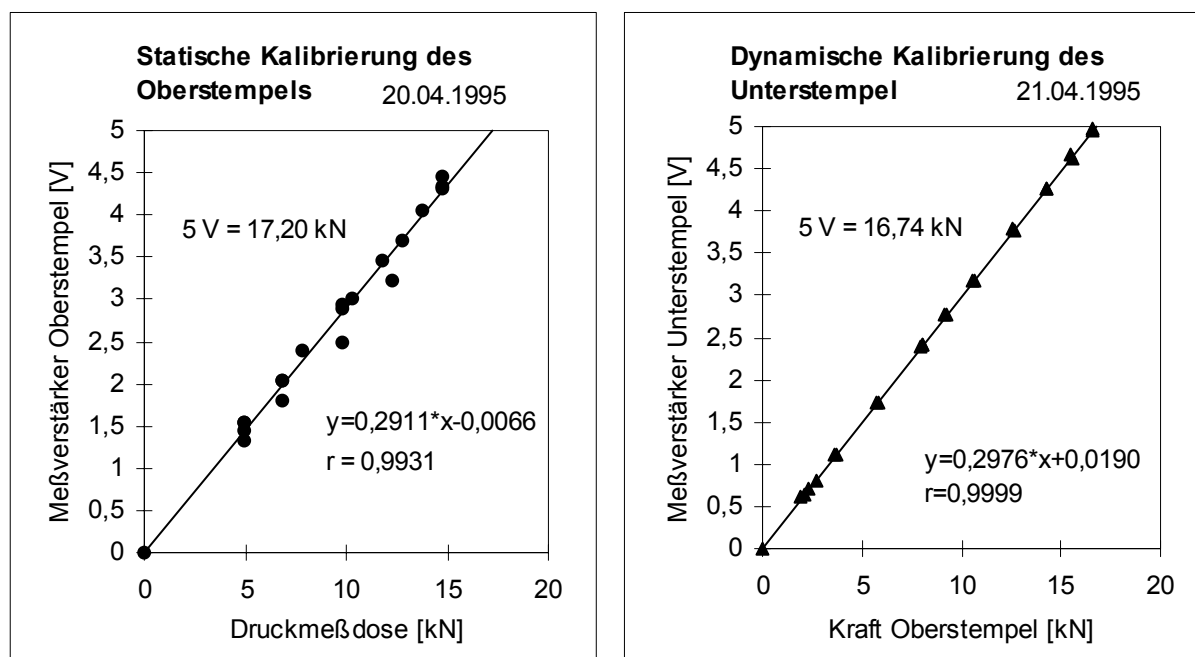
Die zur Herstellung der Tabletten genutzte Excentertablettenpresse EK0/DMS (Maschinenfabrik Korsch, D-Berlin) ist mit Dehnungsmessstreifen zur Messung der Ober- und Unterstempelpresskraft an Ober- und Unterstempelhalter instrumentiert. Die von den Dehnungsmessstreifen erhaltenen Presskraftsignale wurden mit Trägerfrequenzmessverstärker M50 (Trägerfrequenz 5 kHz, Hottinger Baldwin, D-Darmstadt) auf ein Signal von  $\pm 10$  V verstärkt. Das verstärkte Signal konnte dann mit einer A/D-Wandler-Karte DT 2811-PGH (Data Translation, USA-Marlboro) digitalisiert werden und der MS-DOS-basierten Messsoftware EDAS Version 2.2 (Ingenieur-Büro Meyer & Heinen, D-Erfstadt) für Aufzeichnung und Auswertung zur Verfügung gestellt werden.

#### 4.3.2. Kalibrierung der Tablettenpresse

Die Oberstempelpresskraft wurde statisch kalibriert. Dazu wurde der Oberstempel gegen einen Kraftmessbügel (KMB M 3 MPa, VEB Kraftmessgeräte, D-Halle/Saale)

gefahren, als Widerlager diente das Maschinenchassis. Bei konstanter Kraftanzeige der Druckmessdose wurde das Oberstempelsignal mittels Messsoftware in Volt aufgenommen. Dieser Vorgang wurde für verschiedene Presskräfte wiederholt (Abb. 4.1). Die der linearen Regression entnommene Beziehung von Signal und Kraft wurde in die Messsoftware eingetragen.

Abb. 4.1. Kalibrierung von Ober- und Unterstempelpresskraft.



Aus apparativen Gründen musste die Unterstempelpresskraft dynamisch kalibriert werden. Die Tablettenpresse wurde mit biplanem Presswerkzeug  $\varnothing 6$  mm ohne Matrize gerüstet. Bei Stempel- auf- Stempel- Pressungen wurden die Kraftsignale von Ober- und Unterstempel im Maximum erfasst und mittels linearer Regression ausgewertet.

Die beschriebene Verfahrensweise sichert die Kalibrierung der gesamten Messkette von Sensor (Dehnungsmessstreifen) bis zur Auswertung (Messsoftware). Die Kalibrierung wurde jährlich wiederholt und im Maschinenlogbuch der Excenterpresse dokumentiert.

#### 4.3.3 Herstellung der Tabletten

Die instrumentierte und kalibrierte Tablettenpresse wurde zur Herstellung der Tabletten mit biplanem Presswerkzeug  $\varnothing 6$  mm (Maschinenfabrik Korsch, Berlin)

gerüstet. Die Fülltiefeinstellung des Unterstempels entsprach der Schüttdichte des Pressmaterials. Eine Einwaage von 100,0 mg Pressmaterial wurde manuell in die Matrizenbohrung eingebracht und bei einer Pressgeschwindigkeit von 30 Hüben/min gepresst. Zur Stempelschmierung wurde vor jedem Pressversuch eine Schmiermitteltablette aus einer Mischung von Magnesiumstearat und Pressmaterial (1:1) gepresst. Die Schmiermitteltablette wurde verworfen.

Im Verlaufe des Pressversuches wurden Oberstempel- und Unterstempelpresskraft mit einem Messtakt von 1 ms aufgezeichnet. Zur Ermittlung der Messwerte Oberstempel- und Unterstempelpressdruck  $F_O$ ,  $F_U$  wurden zunächst die Presskraft/Zeitkurven mit laufender Mittelwertbildung über 5 ms geglättet und eine Null-Drift korrigiert, indem dem lastfreien Kurvenabschnitt vor der Verdichtung eine Presskraft von 0 kN zugeordnet wurde. Die Maxima  $F_O$  der so korrigierten Presskraft/Zeit-Kurven der Oberstempelpresskraft gingen in die Berechnung der Pressdrücke  $\sigma_c$  ein (Gleichung 5.1.). Die Fläche  $A$  entspricht der Stempeloberfläche.

$$\sigma_c = \frac{F_O}{A} \quad (\text{Gleichung 5.1.})$$

2 min nach Entnahme der Tablette aus der Matrizenbohrung wurde die Dicke der Tablette mit einer Bügelmessschraube (DIN 863/1, Carl Zeiss Jena) mit einer Genauigkeit von 0,01 mm ermittelt. Über Dicke  $h$ , Matrizendurchmesser  $d$  und Einwaage  $m$  der Tablette war deren scheinbare Dichte  $\rho_s$  zugänglich (Gleichung 5.2.).

$$\rho_s = \frac{4m}{\pi d^2 h} \quad (\text{Gleichung. 5.2.})$$

Die relative Dichte der Tablette  $\rho_r$  ergab sich aus dem Quotienten von scheinbarer Dichte der Tablette  $\rho_s$  und Wahrer Dichte  $\rho$  des Pressmaterials (Gleichung 5.3.).

$$\rho_r = \frac{\rho_s}{\rho} \quad (\text{Gleichung 5.3.})$$

Eine Korrektur der berechneten relativen Dichten der Tabletten durch heliumpyknometrische Messung der Wahren Dichte der Tablette wurde versucht, brachte jedoch keine Verbesserung der Ergebnisse. Die Streuung der Messwerte nahm aufgrund des Fehlers der Heliumpyknometrie von kleinen Proben zu. Statistisch war kein signifikanter Unterschied zwischen korrigierten und unkorrigierten relativen Dichten feststellbar.

In Voruntersuchungen wurden der Einfluss verschiedener Messmethoden und der Zeitpunkte der Messung auf die Tablettengeometrie und die daraus ermittelte relative Dichte der Tablette für die verschiedenen Pressmassen untersucht. Danach beeinflusste sowohl die Zeitdifferenz zwischen Messung der Tablettendicke und Mikrohärtemessung als auch die Reduktion des Tablettendurchmessers auf den Durchmesser der Matrize den Wert der relativen Dichte der Tablette nur unwesentlich.

#### 4.4 Analytische Verfahren

##### 4.4.1 Pulvertechnologische Untersuchungen

###### 4.4.1.1 Trocknungsverlust

Etwa 1 g Substanz werden in ein bei 105 °C bis zur Massekonstanz getrocknetes Wägegläschen eingewogen. Die Substanz wird bei 105 °C bis zur Massekonstanz im Trockenschrank getrocknet. Zur Abkühlung wird die Probe vor jeder Wägung 30 min über Blaugel konditioniert. Als Trocknungsverlust wird der Mittelwert von zwei Bestimmungen angegeben.

###### 4.4.1.2 Partikelgröße

Die Partikelgröße der Lactosen wurde mittels Siebsatz, Durchmesser 20 cm, Siebe 1000 µm, 400 µm und 160 µm (Retsch, D-Haan) bestimmt. Je 10 g Substanz wurde 20 min gesiebt (VEB Labortechnik, D-Ilmenau, Amplitude 1,5 Skalenteile), die Fraktionen den Sieben entnommen und ausgewogen (n=1).

###### 4.4.1.3 Schütt- und Stampfdichte

Zur Ermittlung der Schütt- und Stampfdichte der Lactosen wurden 100 g Substanz in den Messzylinder entsprechend Ph.Eur. 2.9.15 eingebracht und das Volumen abgelesen. Nach 1000 Hüben wurde erneut das Volumen gemessen (n=1).

###### 4.4.1.4 Auflichtmikroskopische Aufnahmen

Eine Substanzprobe wurde unter einem Stereo-Auflichtmikroskop Stemi 2000-C (Carl Zeiss Jena, D-Jena) mit einer Schwarz-Weiß-Kamera AVT-BC6 (AVT-Horn, D-Aalen)

aufgenommen. Die Bilder wurden mittels Framegrabber Matrox Meteor Y/C (Matrox Electronic Systems, D-Unterhaching) und Software KS300 (Carl Zeiss Jena, D-Jena) digitalisiert. Die Messkette wurde durch gleichartige Aufnahmen eines zertifizierten Objektmikrometers 5/17 (Carl Zeiss Jena, D-Jena) bei gleicher Vergrößerung kalibriert (1 mm entsprachen 463 Pixel).

#### 4.4.1.5 Durchlichtmikroskopische Aufnahmen und Bildanalyse

Je Substanz wurden drei Proben (je eine Spatelspitze) in Dimeticon 350 auf dem Objektträger suspendiert und im Durchlichtmikroskop betrachtet (Axiolab, Carl Zeiss Jena, D-Jena). Die Messkette zur Bildauswertung und deren Kalibrierung ist in 4.4.1.4 beschrieben. Die Graustufen-Bilder wurden mit der angegebenen Software digitalisiert und nach den von der Software generierten Parametern Partikelfläche (AREA) und Umfang (PERIM) ausgewertet.

Die Daten aller drei Proben einer Substanz wurden in einer Datenbank zusammengefaßt, insgesamt ergaben sich so ca. 140-400 auswertbare Partikel pro Substanz (Tabelle 3.2.3). Um messtechnischen Artefakten vorzubeugen, wurden nur Partikel einer Fläche  $>20 \mu\text{m}^2$  in die Auswertung eingeschlossen.

Für jeden ausgewerteten Partikel wurde der Formfaktor (Gleichung 5.4) bestimmt, der für ideal kreisförmige Partikel den Wert 1 annimmt.

$$\text{Formfaktor} = 4\pi \frac{\text{AREA}}{\text{PERIM}^2} \quad (\text{Gleichung 5.4})$$

#### 4.4.2 Wahre Dichte

##### 4.4.2.1 Schwebeverfahren

250 mg Substanz werden in 31,5 ml Tetrachlorkohlenstoff suspendiert, am Rückfluss 1 h zur Entgasung gekocht [68] und auf Raumtemperatur abgekühlt. Im temperierbaren Wasserbad wird anschließend durch allmähliche Anhebung der Temperatur des Tetrachlorkohlenstoffs dessen Dichte erniedrigt. Da die wahre Dichte des suspendierten Feststoffes im Temperaturbereich angenähert konstant bleibt, lässt sich die Temperatur ermitteln, bei der beide Dichten übereinstimmen und ein Schweben der Cellulosepartikel eintritt. Am Umschlagpunkt lag eine Temperaturänderung von ca. 0,1 K/min vor.

Aus der wahren Dichte der mikrokristallinen Cellulose kann die Kristallinität mit Hilfe eines Diagramms [135] ermittelt werden. Die Abhängigkeiten Dichte - Schwebetemperatur sowie Dichte - Kristallinität sind jeweils angenähert linear.

#### 4.4.2.2 Heliumpyknometrie

Das AccuPyc 1330 (Micromeritics GmbH, D-Neuss) erlaubt die heliumpyknometrische Bestimmung der Wahren Dichte in zwei Messmodi.

Für größere Probenmengen (ca. 7 ml Schüttvolumen) wurde die Standardmesszelle mit einem Volumen von 6,8 cm<sup>3</sup> genutzt, kalibriert mit zertifizierten Kalibriervolumina (Micromeritics GmbH, D-Neuss). Die Kalibrierung wurde täglich überprüft.

Der zweite Messmodus erlaubt die Bestimmung der Wahren Dichte von kleinen Proben (weniger als 1ml Schüttvolumen). Dazu wird das Heliumpyknometer speziell kalibriert. Im ersten Schritt wird der Nullwert für das Volumen der Messzelle neu gesetzt. Im zweiten Schritt werden Volumen der Messzelle wie auch Expansionsvolumen unter den konkreten Messbedingungen nachgemessen und korrigiert. Diese Kalibrierungsvorschrift wurde uns freundlicherweise von der Firma Micromeritics GmbH zur Verfügung gestellt.

Zur Bestimmung der Wahren Dichte wurden bei genügender Probenmenge Einwaagen von ca. 2 g entsprechend einer Füllmenge von 2/3 des Volumen der Messzelle vorgenommen. Die Substanzen wurden vorher im Exsikkator mindestens 24 h über Blaugel getrocknet.

Nach Druckausgleich zwischen Messzelle und Expansionsvolumen wurden 5 Messwerte im Abstand von 5 min aufgenommen, das angegebene Ergebnis ist Mittelwert und Standardabweichung dieser 5 Messwerte.

#### 4.4.3 Röntgendiffraktometrie

Bei der quantitativen Bestimmung der Kristallinität der Lactose wurde zur Vermeidung von durch Luftfeuchtigkeit ausgelösten Rekristallisationserscheinungen die gesamte Probenvorbereitung unter Stickstoffatmosphäre vorgenommen. Als innerer Standard diente kristallines Silicium, da dessen Hauptpeak bei  $2\theta=28,4^\circ$  nicht die Peaks der Lactose ( $18,8 - 20,4^\circ$ ) überlagert.

Nach Einwaage der Lactosen und des inneren Standards wurden diese in eine Glovebox (12R, USA-Chettenham) eingebracht und die Glovebox mit Stickstoff gefüllt. Die Substanzen wurden in einem Achatmörser innig vermischt und in den

zuvor tarierten Probenhalter eingebracht. Als Probenhalter diente ein Kunststoffring mit einem Durchmesser von 3 cm. Die Probe wurde dazu in einer Schichtdicke von ca. 1 mm gleichmäßig zwischen 2 Kunststoffolien eingespannt. Nach Verschluss des Probehalters wurde die Glovebox geöffnet und der gesamte Probenhalter entnommen und ausgewogen.

Tab. 5.3.1. Mischungen zur Kalibrierung der röntgendiffraktometrischen Kristallinität von Lactosen

Mischung	Einwaagen			Intensitäten	
	Lactose EPD10	HSM- Lactose	Silicium	kristalline Lactose	Silicium
	[mg]	[mg]	[mg]	[cps]	[cps]
A	141,7	0	62,3	537,59 552,89	628,01 610,21
B	113,1	28,0	60,5	378,97 380,59	540,78 510,89
C	87	55,9	58,2	360,55 263,75	644,73 448,68
D	56,4	85,1	60,6	208,58 192,75	562,92 518,36
E	27,8	111,6	59,1	116,37	492,76
F	0	139,8	65,6	51,25	688,64

Zur Aufnahme der Diffraktogramme diente ein D5000 (Siemens) mit folgenden Messparametern:

Röhrenspannung: 40 kV

Röhrenstrom: 30 mA

2 $\theta$ -Bereiche: 10-11 / 12-13 / 18,5-21 / 28-29°

Schrittweite: 0,01°

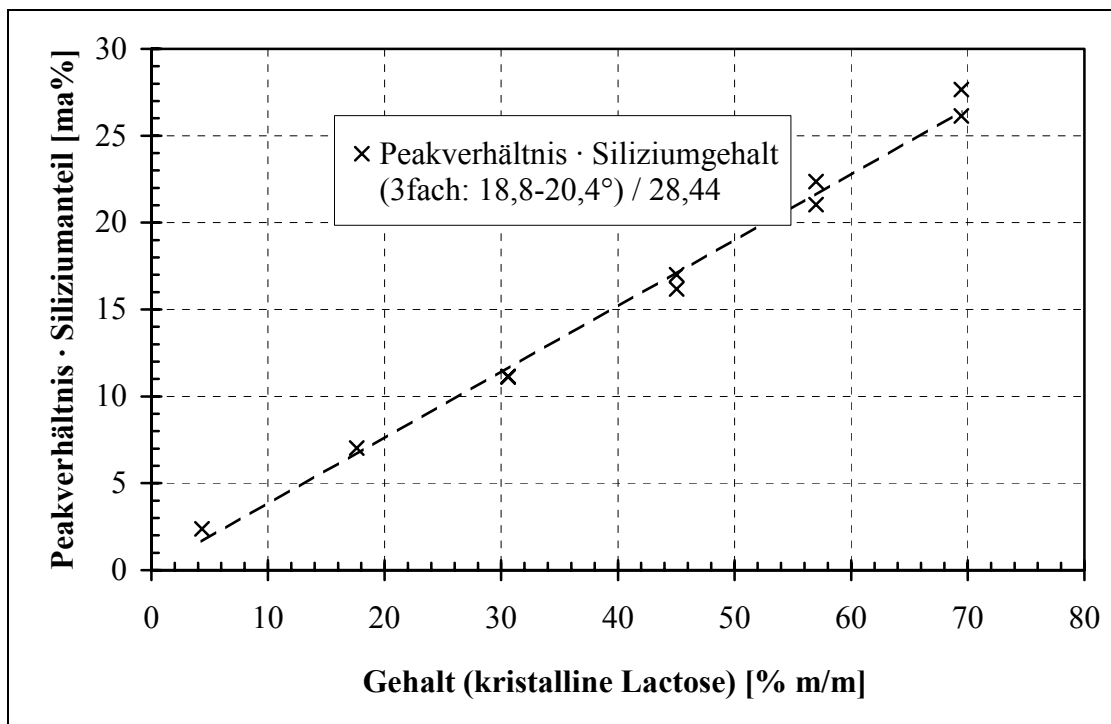
Integrationszeit: 4 s

Akkumulationen: 5

Zur Kalibrierung der röntgendiffraktometrischen Bestimmung wurden 5 Mischungen aus Lactose EPD10, HSM-Lactose und innerem Standard hergestellt (Tabelle 5.3.1). Zur Erstellung der Kalibriergeraden wurde das Peakverhältnis Lactose/Silicium multipliziert mit dem Siliciumanteil der Lactose gegen den Gehalt an kristalliner Lactose in der Probe aufgetragen (Abb. 5.3.1). Durch Iteration des zunächst unbekannten Gehaltes kristalliner Lactose in der HSM-Lactose wurde die

Kalibriergerade linearisiert. Aus diesem Linearisierungsverfahren erklären sich berechnete Werte von knapp über 100 % Kristallinität.

Abb. 5.3.1. Kalibrierung der Röntgendiffraktometrischen Bestimmung der Kristallinität von Lactose



Die qualitativen Röntgendiffraktogramme (Abb.3.3.2) wurden an unabgedeckten Proben aufgenommen:

Röhrenspannung: 40 kV

Röhrenstrom: 30 mA

2 $\theta$ -Bereiche: 10-70°

Schrittweite: 0,01°

Integrationszeit: 1 s

Akkumulationen: 0

Unserer besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang der Herrn Dr. Kriegel, Fachhochschule Jena, FB Werkstofftechnik, für die Durchführung der Messungen und Beratung bei der Kalibrierung sowie für die fundierte Einweisung in die Röntgendiffraktometrie.



#### 4.4.4 Differential Scanning Calorimetry

Die thermoanalytische Untersuchung der Substanzen erfolgte mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC). Dazu wurden auf einer Mikrowaage etwa 3 mg Substanz in einen Aluminiumtiegel eingewogen. Der Tiegel wurde verschlossen und mit einem Loch perforiert. Als Messgerät diente eine Mettler DSC 20/TA 3000 (D-Gießen) ohne Schutzbegasung. Die DSC-Diagramme der Cellulosen wurden mit 20 K/min zur Abschätzung der „Mikrokristallinität“ entsprechend [313] aufgenommen. Die Messrate der Lactosen wurde mit 10 K/min nach Vorversuchen gewählt.

Zur Messung der thermischen Effekte wurde das Gerät mit einem Indium-Standard gemäß Betriebsanleitung des Gerätes kalibriert. Die Umwandlungsenthalpien der thermischen Effekte der untersuchten Substanzen ergaben sich nach Integration.

#### 4.4.5 Mikrohärte der Tablettenoberseite

Die Messungen der Mikrohärte der Tabletten wurden mit einem Fischerscope H100 VP-B (Fischer, D-Sindelfingen) an der Frauenhofer-Einrichtung für Angewandte Optik und Feinmechanik, Jena vorgenommen.

Die Mikrohärte wurde an der Tablettenoberseite bestimmt. In Vorversuchen fand sich keine Korrelation der Härten von Tablettenober- und -unterseite, was Angaben in der Literatur [58] entspricht.

Die Eindringtiefe des Vickersdiamanten wurde über die Eindringkraft von 0,4 bis 800 mN aufgezeichnet. Dabei ergaben sich Eindringtiefen bis zu 40  $\mu\text{m}$ . Die Mikrohärte der einzelnen Tablette wurde als Mittelwert dreier Messungen im Zentrum (Abstand je ca. 1-2 mm) der Oberseite der Tablette berechnet.

#### 4.5 Parametrierung mathematischer Modelle

Zur Ermittlung der Parameter maximale Festigkeit  $P_{max}$  und Presssuszeptibilität  $\gamma$  des Leuenberger-Modells (Gleichung 3.15.) wurden die Messwerte Mikrohärte  $P$  als Maß der Festigkeit sowie das Produkt aus maximalem Oberstempelpressdruck  $\sigma_c$  und relativer Dichte  $\rho_r$  herangezogen. Das Modell wurde an die Messwerte durch nichtlineare Regression angepasst. Als Verlustfunktion wurden die Summe der Fehlerquadrate, als Optimierungsmethode das Simplex-Verfahren angewendet. Die Startwerte für die zu schätzenden Parameter betrugen für  $P_{max}$  180 (Cellulosen) bzw. 500 (Lactosen) sowie für  $\gamma$  0,001. Die initialen Schrittweiten lagen bei 1 für  $P_{max}$  und

---

0,0001 für  $\gamma$ . Als Statistikprogramm wurde STATISTICA für Windows 5.1 (StatSoft, Inc., 1997, Tulsa/USA) genutzt.

Die Messwerte maximaler Oberstempelpressdruck  $\sigma_c$  und relative Dichte  $\rho_r$  dienten zur Ermittlung der Parameter Heckel-Konstante  $k$  der Heckel-Gleichung (Gleichung 3.16.). Zur Anpassung an die Daten wurde die lineare Regression herangezogen, als Statistikprogramm Microsoft Excel für Windows 95 Version 7.0 (1995) verwendet. Aus den Werten für  $k$  wurde der yield pressure  $Y$  berechnet.

## V ZUSAMMENFASSUNG

Zur Beschreibung des Tablettierprozesses bietet die Literatur eine Vielzahl mathematischer Modelle und Funktionen. Für eine Übersicht der Beschreibung und Anwendung dieser Modelle wurden diese in Komplexe Modelle sowie Funktionen des Tablettierprozesses ohne bzw. mit Messgrößen der Tablette eingeteilt.

Die Leuenberger-Gleichung, ein mathematisches Modell des Tablettierprozesses unter Einbeziehung von Messgrößen der Tablette, weist in ihrer theoretischen Herleitung Bezugspunkte zur molekulargalenischen Definition des Ordnungsgrades auf. Daneben bietet die Heckel-Gleichung aufgrund der breiten Anwendungsbasis zahlreiche Interpretationsbeispiele der Parameter.

Zwei verbreitet genutzte Hilfsstoffe der Direkttablettierung, Cellulose und Lactose, wurden hinsichtlich des Einflusses des Ordnungsgrades auf deren Tablettiereigenschaften untersucht. Für diese Untersuchungen wurden die gewonnenen Messwerte der Tablettierung (Porosität, maximaler Pressdruck, Mikrohärte) mit den mathematischen Modellen der Leuenberger-Gleichung und der Heckel-Gleichung ausgewertet.

Als zu untersuchende Substanzen der Cellulosen wurden vier verschiedene direkttablettierbare Mikrokristalline Cellulosen und eine für die Direkttablettierung modifizierte Pulvercellulose ausgewählt. Die Daten zur Erfassung des Ordnungsgrades der Cellulosen wurden durch die Hypothese einer Nahordnung und einer Fernordnung interpretiert. Als Messgröße der Nahordnung der Cellulosen, ihrer Kristallinität, kann die Wahre Dichte herangezogen werden. Die Fernordnung kann über die mittels Differential Scanning Calorimetry messbare Transformationsenthalpie in der Pyrolyse bestimmt werden. Ein zweite Messgröße für die Fernordnung ist die Form der Cellulosepartikel.

Mikrokristalline Cellulosen zeichnen sich demnach durch einen hohen Nahordnungsgrad aber geringe Fernordnung aus, während die Pulvercellulose eine niedrige Kristallinität aber hohen Fernordnungsgrad aufweist.

Bei der Auswertung der Messwerte der Tablettierung entsprechend der Leuenberger-Gleichung haben alle mikrokristallinen Cellulosen vergleichbare maximale Festigkeiten  $P_{max}$ , die oberhalb derer der Pulvercellulose liegen. Die Presssuszeptibilitäten  $\gamma$  aller untersuchten Cellulosen unterscheiden sich nicht

signifikant. Durch die Korrelation der maximalen Festigkeit mit dem Fernordnungsgrad kann die Fernordnung der Cellulosen als bindungsvermittelnd postuliert werden. Diese These deckt sich mit Prinzipien der Molekulargalenik und kann zusätzlich aus der theoretischen Herleitung der Leuenberger-Gleichung belegt werden.

Nach Auswertung der Messwerte der Tablettierung der Cellulosen entsprechend der Heckelgleichung wurden keine von der Literatur abweichende Hinweise gefunden. Die Heckel-Plots, mit „ejected-die“-Methodik aufgenommen, weisen nichtlinearen Verlauf auf. Zusammenhänge zwischen den ermittelten Parametern der Heckel-Gleichung und dem Ordnungsgrad der Cellulosen sind nicht sicher zu belegen.

Für die Lactosen wurden zwei handelsübliche Lactosen, unbearbeitet und agglomeriert, mit einer für feste Dispersionen modifizierten Lactose verglichen. Die handelsüblichen Lactosen erwiesen sich als vollständig kristallines  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat. Die modifizierte Lactose war weitgehend amorph mit geringer Restkristallinität. Sie kristallisiert unter Einfluss von Luftfeuchte zu einem Mischkristall von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose aus.

Bei der Auswertung der Messdaten der Tablettierung nach der Leuenberger-Gleichung sind für die kristallinen Lactosen weitaus höhere maximale Festigkeiten gegenüber der amorphen Lactose festzustellen. Die amorphe Lactose weist demgegenüber eine erhöhte Presssuszeptibilität auf. Entsprechend der Heckel-Gleichung sind die Plastizitäten aller drei untersuchten Lactosen jedoch annähernd vergleichbar.

Die Kristallinität der tablettierten Lactosen sinkt tendenziell mit zunehmendem Pressdruck, dabei ist für die amorphe Lactose eine in Relation zu den kristallinen Lactosen etwas stärkere Abnahme festzustellen.

Das Ergebnis der Dissertation sei in folgenden Aussagen zusammengefasst:

Die wissenschaftliche pharmazeutische Literatur hat eine Vielzahl von Modellen zur Beschreibung der Arzneiform Tablette und deren Herstellungsprozess hervorgebracht. Permanent werden neue publiziert. Viele Modelle können von jedem Nutzer angewendet werden. Trotzdem muß die Verwendung jedes einzelnen Modells für die gegebene Fragestellung geprüft werden. Die bereits gegebene Breite an Modellen verlangt nicht für jede Fragestellung die Erarbeitung eines neuen Modells.

---

Der Ordnungsgrad im Sinne der Molekulargalenik ist eine gute These auch zur Erklärung von Tablettierparametern. In einigen Fällen ist die Gleichsetzung von Ordnungsgrad und Kristallinität der Substanz nicht ausreichend. Der Ordnungsgrad kann sich auch in höheren Strukturen als der Kristallstruktur ausdrücken.

Die Beantwortung der Frage „Wie kristallin sind ‚mikrokristalline‘ Cellulosen?“ [135] fällt bedeutend leichter, wenn man als den die Tablettierung bestimmenden Ordnungsgrad der Cellulosen eine Fernordnung annimmt. In diesem Sinne bin ich dem Primärinaugurator der vorliegenden Arbeit, dem leider viel zu früh verstorbenen Prof. Dr. habil. Reinhard Hüttenrauch (1929-1991), Jena, posthum sehr dankbar, dass ich einen kleinen Baustein zu seinem großen Gesamtwerk beitragen durfte.

Für Lactosen ist die übliche Gleichsetzung von Kristallinität und Ordnungsgrad auch für die Tablettierung zutreffend. In Übereinstimmung mit den Hypothesen der Molekulargalenik konnte eine tendentielle Abnahme der Kristallinität der Lactose mit zunehmendem Pressdruck beobachtet werden.

Die bereits zur Herstellung fester Dispersionen eingesetzte HSM-Lactose wurde näher charakterisiert. Sie erwies sich als weitgehend amorph, kristallisiert jedoch schnell unter dem Einfluß von Luftfeuchtigkeit aus.

## VI FORMELVERZEICHNIS

Die Formeln und Modelle der Literaturübersicht (Kapitel 3.1) wurden bewusst so zitiert, wie der Erstautor diese entwickelt hat.

Demgegenüber erwies es sich als erforderlich, für den weiteren Teil der vorliegenden Arbeit ein einheitliches System der physikalischen Größen zu benutzen (Tab. 7.1). Grundlage der Syntax ist die von Leuenberger et al. [192, 153] benutzte Nomenklatur.

Tab. 7.1 Formelverzeichnis, gültig für die Abschnitte 3.2 und folgende

Abkürzung	Größe
$\sigma_c$	maximaler Pressdruck
$\rho_r$	relative Dichte der Tablette
$\rho_s$	scheinbare Dichte der Tablette
$\rho$	Wahre Dichte
$P$	Festigkeit, Mikrohärt
$P_{max}$	maximale Festigkeit der Leuenberger-Gleichung
$\gamma$	Presssuszeptibilität der Leuenberger-Gleichung
$k$	Heckel-Konstante
$Y$	yield pressure der Heckel-Gleichung
$A$	lineares Glied der Heckel-Gleichung
$d$	Tablettendurchmesser
$h$	Tablettendicke
$m$	Einwaage der Tablette
$F_O$	zeitliches Maximum der Oberstempelpresskraft
$F_U$	zeitliches Maximum der Unterstempelpresskraft
$AREA$	Flächeninhalt einer zweidimensionalen Projektion eines Partikels
$PERIM$	Umfang einer zweidimensionalen Projektion eines Partikels

## VII LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Adolfsson, A., Olsson, H., Nyström, C. (1997), Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 243-251
- (2) Aggarwal, P., Dollimore, D. (1996), The use of the  $\alpha_s - \alpha_r$  method to compare thermogravimetric data on corn starch and microcrystalline cellulose, *Instrumentation Sci. & Technol.* 24 (4), 307 - 316
- (3) Akande, O.F., Rubinstein, M.H., Ford, J.L. (1997), Examination of the Compaction properties of a 1:1 Acetaminophen:Microcrystalline Cellulose Mixture Using Precompression and Main Compression, *J. Pharm. Sci.* 86(8), 900-907
- (4) Alderborn, G., Nystöm, C. (ed.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, Inc. 1996
- (5) Alen, R., Kuoppala, E., Oesch, P. (1996), Formation of the main degradation compound groups from wood and its components during pyrolysis, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 36, 137-148
- (6) Altaf, S.A., Hoag, S.W. (1995), Deformation of the Stokes B2 Rotary Tablet Press: Quantitation and Influence on Tablet Compaction, *J. Pharm. Sci.* 84(3), 337-343
- (7) Aly, S.A.S. (1994), A new approach for evaluating the compressional behavior of pharmaceutical powders II., *S.T.P. Pharma Sci.* 4(6), 414-420
- (8) Antikainen, O.K., Yliruusi, J.K. (1997), New Parameters Derived from Tablet Compression Curves. Part II., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23(1), 81-93
- (9) Armstrong, N.A., Griffith, R.V. (1970), Surface area measurements in compressed powder systems, *Pharm. Acta Helv.* 45, 583-588
- (10) Armstrong, N.A., Morton, F.S.S. (1979), An evaluation of the compression characteristics of some magnesium carbonate granulations, *Pharm. Weekblad* 117, 234-242
- (11) Armstrong, N.A., Abourida, N.M.A.H., Gough, A.M. (1983), A proposed consolidation parameter for powders, *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 320-321
- (12) Armstrong, N. A., Morton, F. S. S. (1979 B), *Pharm. Weekblad* 114, 1450-1458
- (13) Armstrong, N.A., Palfrey, L.P. (1987), Punch velocities during the compaction process, *J. Pharm. Pharmacol.* 39, 497-501
- (14) Asano, T., Tsubuku, S. et al. (1997), Changes in Volume and Compression Energy upon Compression of Calcium Silicate Tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23(7), 679-685
- (15) Aulton, M.E., Tebby, H.G. (1975), Hardness distribution over tablet faces with different curvatures, *J. Pharm. Pharmacol.* 47 (Suppl.), 4P
- (16) Bal'shin, M.Y. (1938), *Vestnik Metalloprom.* 18, 124-137
- (17) Baehr, M., Führer, C., Puls, J. (1991), Molecular Weight Distribution, Hemicellulose Content and Batch Conformity of Pharmaceutical Cellulose Powders, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 37 (3), 136-141
- (18) Bauer, A.D., Braun, G., Müller, F. (1990), Beitrag zu Strukturuntersuchungen an Tabletten: Orientierung von Kristallen unter Preßdruck, *Acta Pharm. Technol.* 36, 3 S
- (19) Bauer, A., Braun, G., Müller, F. (1990), Messung der Ausrichtung von Steinsalzkristallen beim Tablettieren, *Acta Pharm. Technol.* 36, 85-90
- (20) Baykara, T., Acartürk, F. (1989), The effect of binding agents on the friability and compressibility of granules, *Drug dev. Ind. Pharm.* 15 (9), 1341-1351

- (21) Belda, P.M., Mielck, J.B. (1996), The Tableting Behaviour of Cellactose® Compared with Mixtures of Cellulose with Lactose, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42(5), 325-330
- (22) Bernabe, I., Di Martino, P., Joiris, E., Guyot-Hermann, Conflant, P., Drache, M., Vanacker-Trublin, F. (1997), An Attempt at Explaining the Variability of the Compression Capacity of Lactose, *Pharm. Technol. Eur.*, January 1997, 42-51
- (23) Beten, D.B., Yüksel, N., Baykara, T. (1994), The changes in the mechanic properties of a direct tableting agent micocrystalline cellulose by precompression, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (14), 2323-2331
- (24) Beyer, C. (1978), *Arch. Pharm.* 311, 128-131
- (25) Billardon, P., Ozil, P., Guyot, J.C. (1987), Planning experiments using an instrumented tablet machine in formulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13, 2477-2493
- (26) Blair, T.C., Buckton, G., Beezer, A.E., Bloomfield, S.F. (1990), The interaction of various types of microcrystalline cellulose and starch with water, *Int. J. Pharm.* 63, 251-257
- (27) Bocksteigel, G. (1972) in: *Proceedings of the First International Conference on the Compaction and Consolidation of Particle Matter*, Brighton, Editor: Goldberg, A.S. 1973: Powder Advisory Centre
- (28) Bogs, U., Lenghardt, E. (1971), Zur Kenntnis thermischer Vorgänge beim Tablettenpressen, *Pharm. Ind.* 33, 850-854
- (29) Bohidar, N.R., Restaino, F.A., Schwartz, J.B. (1975), *J. Pharm. Sci.* 64, 967
- (30) Bolhuis, G.K., Duineveld, C.A.A., de Boer, J.H., Coenegracht, P.M.J. (1995b), Simultaneous Optimization of Multiple Criteria in Tablet Formulation: Part II, *Pharm. Technol. Eur.*, Sept. 42-51
- (31) Bolhuis, G.K., Duineveld, C.A.A. et al. (1995), Simultaneous Optimization of Multiple Criteria in Tablet Formulation, *Pharm. Technol. Eur.*, June 1995, 42-50
- (32) Bolhuis, G.K., Lerk, C.F. (1973), *Pharm. Weekblad* 108, 469
- (33) Bos, C.E., Bolhuis, G.K. et al. (1991), The Use of a Factorial Design to Evaluate the Physical Stability of Tablets Prepared by Direct Compression, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 37(4), 204-209
- (34) Caraballo, I., Fernandez-Arevalo, Holgado, M.A., Rabasco, A.M., Leuenberger, H. (1994), Study of the release mechanism of carteolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory, *Int. J. Pharm.* 109, 229-236
- (35) Caraballo, I., Fernandez-Arevalo, M., Holgado, M.A., Rabasco, A.M., Leuenberger, H. (1996), Study of percolation thresholds in ternary tablets, *Int. J. Pharm.* 139, 177-186
- (36) Caramella, C., Ferrari, F., Ronchi, M., Smilde, A.K. (1990), An Integrated Computer-aided Approach for Modeling Disintegration-related Phenomena, *Acta Pharm. Technol.* 36(4), 249-253
- (37) Casahoursat, L., Lemagnen, G., Larraouture, D. (1988), The Use of Stress Relaxation Trials to Characterize Tablet Capping, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14(15-17), 2179-2199
- (38) Celik, M. (1992), Overview of compaction data techniques, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(6&7), 767-810
- (39) Celik, M., Marshall, K. (1989), Use of a Compaction Simulator System in Tableting Research, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15 (5), 759-800
- (40) Celik, M., Travers, D.N. (1985), The use of an elastic recovery index as a criterion of compactional behavior of some direct compression bases, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11(2&3), 299-314



- 
- (41) Chan, H.K., Doelker, E. (1985), Polymorphic transformic of some drugs under compression, *Drug Dev. Ind. Pharm* 11(2&3), 315-332
  - (42) Chilamkurti, R.N., Schwartz, J.B. (1982), Some Studies on Compression Properties of Tablet Matrices Using a Computerized Instrumented Press, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 8(1), 63-86
  - (43) Chowhan, Z.T. (1993), Excipients and their Functionality in Drug Product Development, *Pharm. Tech. Eur.*, Nov. 1993, 33-46
  - (44) Cirunay, J.J.N., Plaizier-Vercammen, J.A. (1997), Optimizing of a New Filler/Binder for Direct Compression Using Central Composite Design, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23(10), 945-950
  - (45) Colombo, P., Provasi, D., et al. (1989), The Role of Compression Force in Floating Tablet Formula Optimization, *Acta Pharm. Technol.* 35(3), 168-170
  - (46) Conte, U., Colombo, P., Caramella, C., Ferrari, F., Gazzaniga, A., Guyot, J.C., La Manna, A., Traisnel, M. (1988), Influence of Tablet Weight Control Systems during Production on Biopharmaceutical Properties of the Tablets, *Acta Pharm. Technol.* 34, 63-67
  - (47) Cooper, A.R., Eaton, L.E. (1962), Compaction Behavior of Several Ceramic Powders, *J. Am. Ceram. Soc.* 45, 97-101
  - (48) Danielson, D.W., Morehead, W.T., Rippie, E.G. (1981), *J. Pharm. Sci.* 72, 342-345
  - (49) Danielson, D.W., Morehead, W.T., Rippie, E.G. (1983), Unloading and Postcompression Viscoelastic Stress versus Strain Behavior of Pharmaceutical Solids, *J. Pharm. Sci.* 72(4), 342-345
  - (50) Danjo, K., Kato, H., Otsuka, A., Ushimaru, K. (1994), Fundamental Study on the Evaluation of Strength of Granular Particles, *Chem. Pharm. Bull.* 42(12), 2598-2603
  - (51) Danjo, K., Kimura, H., Otsuka, A. (1996), Influence of Punch Velocity on the Compressibility of Granules, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22(9&10), 933-942
  - (52) David, S.T., Augsburger, L.L. (1977), Plastic Flow during Compression of Directly Compressible Fillers and Its J. *Pharm. Sci.* 66, 155-159
  - (53) David, S.T., Augsburger, L.L. (1974), *J. Pharm. Sci.* 63, 933
  - (54) de Blay, C.J., Poldermann, J. (1970), Compression of pharmaceuticals I., *Pharm. Weekblad* 105, 241-250
  - (55) de Blaey, C.J., Polderman, J. (1971), Compression of pharmaceuticals II., *Pharm. Weekblad* 106, 57-63
  - (56) de Boer, J.H., Bolhuis, G.K., Doornbos, D.A. (1991), Comparative Evaluation of Multi-Criteria Decision Making and Combined Contour Plots in Optimization of Directly Compressed Tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 37(3), 159-165
  - (57) de Boer, J.H., Smilde, A.K., Doornbos, D.A. (1988), Introduction of Multi-Criteria Decision Making in Optimization Procedures for Pharmaceutical Formulations, *Acta Pharm. Technol.* 34(3), 140-143
  - (58) del Carmen Monedero Perales, M., Munoz-Ruiz, A., et al. (1994), Study of the Compaction Mechanisms of Lactose-based Direct Compression Excipients Using Indention Hardness and Heckel Plots, *J. Pharm. Pharmacol.* 46, 177-181
  - (59) del Carmen Monedero Perales, M., Munoz-Ruiz, A., et al. (1996), Constant compression-decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct compression, *Int. J. Pharm* 132, 183-188
  - (60) del Carmen Monedero Perales, M., Munoz-Ruiz, A., et al. (1996), Consolidation parameters of maltodextrins obtained from compression-decompression fixed strain rate, *Pharmazie* 52(4), 314-317

- 
- (61) Deodhar, U.P., Paradkar, A.R., Purohit, A.P., (1998) Preliminary Evaluation of leucaena leucocephala Seed Gum as a Tablet Binder, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24(6), 577-582
  - (62) Diaz-Esquivel, J.J., Amador-Gonzales, E., Lopez-Arellano, R. (1998), Physico-mechanical cahracterization of different kinds of lactose for direct compression, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 83-84
  - (63) Dietrich, R., Mielck, J.B. (1984), Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung mit Hilfe der modifizierten Weibull-Funktion 1. Mitt., *Pharm. Ind.* 46(8),863-869
  - (64) Dietrich, R., Mielck, J.B. (1985 a), Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung mit Hilfe der modifizierten Weibull-Funktion 2. Mitt., *Pharm. Ind.* 47(2), 216-220
  - (65) Dietrich, R., Mielck, J.B. (1985 b), Eignung der Weibull-Funktion zur Charakterisierung des zeitabhängigen Verformungsverhaltens von Tablettierhilfsstoffen, *Acta Pharm. Technol.* 31, 67-76
  - (66) Dittgen, M. (1998), Hot Spin Melting: „Zuckerwatte“ und andere Formen des Prämix in der Formulierung schwerlöslicher Hormone, *APV-Kurs Nr. 341*, Kiel
  - (67) Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H. (1998), Solubility enhancement of steroids by high speed mixing with sugar and sugar alcohols, *AAPS annual meeting & exposition*, San Francisco, poster 2444
  - (68) Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H. (1992), Microcrystalline Cellulose in Direct Tableting, *Manufacturing Chemist*, 64(Jul), 17-21
  - (69) Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Osterwald, H. (1994), The use of sugar and sugar alcohols to enhance the solubility and bioavailability of drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40(Suppl.), 14S
  - (70) Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Osterwald, H. (1995), Hot spin mixing - a new technology to manufacture solid dispersions, part 1: Testosterone, *Pharmazie* 50 (3), 225-226
  - (71) Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Osterwald, H. (1995), Hot spin mixing - a new technology to manufacture solid dispersions, part 3: progesterone, *Pharmazie* 50 (7), 507-508
  - (72) Dittgen, M., Gräser, T., Kaufmann, G., Gerecke, H., Osterwald, H., Oettel, M. (1995), Hot spin mixing - a new technology to manufacture solid dispersions, part 2: Dienogest, *Pharmazie* 50 (6), 438-439
  - (73) Dittgen, M., Osterwald, H., Gerecke, H., Oettel, M., Schwarz, S. (1995), Patent DE4406462
  - (74) Doelker, E. (1993) Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (17&18), 2399-2471
  - (75) Doelker, E., Gurny, R., Schurz, J., Janosi, A. (1987), Degrees of Crystallinity and Polymerization of Modified Cellulose Powders for Direct Tableting, *Powder Technol.* 52, 207-213
  - (76) Doelker, E., Mordier, D., Iten, H., Humbert-Droz, P. (1987), Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13, 1847 - 1875
  - (77) Dondi, G., Binda, M.L., Colombo, P., Conte, U., Maggi, L. (1990), *Acta Pharm. Technol.* 36, 240-243
  - (78) Dürr, M. (1976), Bedeutung der Energiebilanz beim Tablettieren für die Entwicklung von Tablettenrezepturen, *Acta Pharm. Technol.* 22(3), 185-194
  - (79) Dürr, M., Hanssen, D., Harwalik, H. (1972), Kennzahlen zur Beurteilung der Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten, *Pharm. Ind.* 34, 905-911

- 
- (80) Duru, C., Colombo, P., Gaudy, D., Massimo, G., Santi, P., Catellani, P.L., Barthelemy, P. (1992), A Comparative Study of The Disintegrating Efficiency of Polysaccharides in a Directly-Tabletable Formulation, *Pharm. Tech. Int.* 4(6), 15-23
  - (81) Emschermann, B., Müller, F. (1981), Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren, *Pharm. Ind.* 43, 191-194
  - (82) El-Banna, H.M., Boraie, N., El-Shibini, H.A. (1981), *Pharmazie* 36, 772
  - (83) Esezobo, S., Pilpel, N. (1977), Moisture and gelatin effects on the interparticle attractive force and the compression behavior of oxytetracycline formulations, *J. Pharm. Pharmacol.* 29, 75-81
  - (84) Eriksson, M., Alderborn, G. (1995a), The Effect of Particle Fragmentation and Deformation on the Interparticulate Bond Formation Process During Powder Compaction, *Pharm. Res.* 12(7), 1031-1039
  - (85) Fell, J.T., Newton, J.M. (1970), *J. Pharm. Sci.* 59, 688
  - (86) Fell, J.T., Newton, J.M. (1971), Effect of Particle Size and Speed of Compaction on Density Changes in Tablets of Crystalline and Spray-Dried Lactose, *J. Pharm. Sci.* 60, 1866-1869
  - (87) Fernandez-Arevalo, M., Holgado, M.A., Gines, J.M., Rabasco, A.M. (1992), Using Multivariable Functions to Predict the Dissolution of Tablets Prepared Using Modified Excipients, *Pharm. Tech. Int.* 4(10), 24-34
  - (88) Ferrero, C., Munoz-Ruiz, A., Jimenez-Castellanos, M.R. (1998), Mechanical and microstructural evaluation of disintegration process in a formulation containing croscarmellose sodium as superdisintegrant, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 241-242
  - (89) Fenyvesi, E., Takayama, K., Szetli, J., Nagai, T. (1984), *Chem. Pharm. Bull* 32, 670-677
  - (90) Filbry, A., Mielck, J.B. (1985), Wölbungsabhängige Druckverteilung von im Excenter hergestellten Tabletten, *Acta Pharm. Technol.* 31(3), 146
  - (91) Fischer, W., Müller, F. (1990), *Acta Pharm. Technol.* 36, 9 S
  - (92) Fitzpatrick, J.J., Mitchell, C.A., Turnbull, M.A. (1997), Compaction Force Analysis: Research Tool for Assessing Mass-Produced Acetaminophen Granulations, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23(4), 375-378
  - (93) Ford, J.L., Timmins, P., *Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications*, 207-213, Ellis Horwood Limited, Chichester
  - (94) Fraser, R.D.B., Suzuki, E. (1969), Resolution of Overlapping Bands: Functions for Simulating Band Shapes, *Anal. Chem.* 41(1), 37-39
  - (95) Friedl, Th. (1993), Hilfsstoffe für feste Arzneiformen - Qualitätskriterien und Austauschbarkeit, *Lactosen, APV-Kurs 614*, Königswinter
  - (96) Frutaos, G., Frutos, P., Alonso, M.A. (1994), Application of the statistical multivariate analysis to the release characterization of matrix tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(17), 2685-2694
  - (97) Führer, C. (1978), Kristallographische Vorgänge bei der Tablettenbildung, *Acta Pharm. Technol., Suppl.* 6, 129-140
  - (98) Führer, C., Bayraktar-Alpmen, G., Schmidt, M. (1977), Untersuchungen von Kraft-Weg-Diagrammen bei der Tablettierung von Pulvermischungen, *Acta Pharm. Technol.* 23, 215-224
  - (99) Führer, C., Parmentier, W. (1977), Zur Thermodynamik der Tablettierung, *Acta Pharm. Technol.* 23, 205-213
  - (100) Führer, C., Schmidt, M.A. (1979), Kompressionsverhalten isotroper Pulvermischungen, *Pharm. Weekblad* 114, 1443-1450

- 
- (101) Führer, C., Schmidt, M.A. (1981), Mechanischer Energieumsatz beim Verpressen isotroper Pulvermischungen, *Acta Pharm. Technol.* 27(4), 215-221
  - (102) Gabaude, C.M.D., Gautier, J.C., Saudemon, P., Chulia, D. (1998), The use of innovative tablet parameters in evaluating compaction functionality of powders, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 209-210
  - (103) Gabaude, C.M.D., Guillot, M., Gautier, J. et al. (1999), Effects of True Density, Compacted Mass, Compression Speed, and Punch Deformation on the Main Yield Pressure, *J. Pharm. Sci.* 88(7), 725-730
  - (104) Guyot, J.C. et al. (1989), *STP Pharma* 5, 168-175
  - (105) Gerecke, H., Dittgen, M., Fricke, S., Oelschläger, H. (1995), Influence of crystallinity on its compactibility and compressibility, *Proc. 1<sup>st</sup> World Meeting APGI/APV*, Budapest 1995, p. 207-208
  - (106) Gama, F.M., Mota, M. (1997), Enzymatic hydrolysis of cellulose (I): relationship between kinetics and physico-chemical parameters, *Biocatalysis and Biotransformation* 15, 221-236
  - (107) Hancock, B.C., Zografi, G. (1997), Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems, *J. Pharm. Sci.* 86(1), 1-12
  - (108) Heckel, R.W. (1961), Density-Pressure Relationships in Powder Compaction, *Trans. metall. Soc. A.I.M.E.* 221, 671-675, 1001-1008
  - (109) Hersey, J.A., Cole, E.T., Rees, J.E., (1972), Powder Consolidation During Compaction, *Proceedings of the first international conference on the compaction and consolidation of particular matter*, Brighton
  - (110) Hiestand, E.N. (1989), The Basis for Practical Applications of the Tableting Indices, *Pharm. Technol.* 1989(Sept), 54-66
  - (111) Hiestand, E.N. (1997), Mechanical Properties of Compacts and Particels that Control Tableting Success, *J. Pharm. Sci.* 86(9), 985-990
  - (112) Hiestand, E.N. (1997), Principles, tenets and notions of the tablet bonding and measurements of strength, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 229-242
  - (113) Hiestand, E.N., Bane, J.M., Strzelinski, E.P. (1971), Impact Test for Hardness of Compressed Powder Compacts, *J. Pharm. Sci.* 60(5), 758-763
  - (114) Hiestand, H.E.N., Smith, D.P. (1984), Indices of Tableting Performance, *Powder Technol.* 38, 145-159
  - (115) Higuchi, T., Arnold, R.D., Tucker, S.J., Busse, L.W. (1952), The Physics of Tablet Compression I. A Preliminary Report, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 41, 93-96
  - (116) Higuchi, T., Elowe, L.N., Busse, L.W. (1954), The Physics of Tablet Compression V. Studies on Aspirin, Lactose, Lactose-Aspirin, and Sulfadiazine Tablets, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 43, 685-689
  - (117) Higuchi, T., Narsimha Rao, A., Busse, L.W., Swintosky, J.V. (1953), The Physics of Tablet Compression II. The Influence of Degree of Compression on Properties of Tablets, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 42, 194-200
  - (118) Hoblitzell, J.R., Rhodes, C.T. (1986), Preliminary investigations on the parity of tablet compression data obtained from different instrumented tablet presses, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12(4), 507-525
  - (119) Hoblitzell, J.R., Rhodes, C.T. (1990), Determination of a relationship between force-displacement and force-time compression curves, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16(2), 201-229
  - (120) Höfer, J., Gstirner, F. (1964), Über die elastische Verformung von Tabletten während der Pressung, *Pharm. Ind.* 26, 162-169
  - (121) Hölzer, A., Sjögren, J. (1981), *Int. J. Pharm.* 7, 269

- 
- (122) Hölzer, A.W., Sjögren, J. (1977), Comparison of methods for evaluation of friction during tableting, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 3(1), 23-37
  - (123) Hsu, S.H., Tsai, T.R., Chuo, W.H., Cham, T.M. (1997), Evaluation of Era-Tab as a Direct Compression Excipient, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23 (7), 711-716
  - (124) Huffine, C.L., Bonilla, C.F. (1962), *Amer. Inst. Chem. Eng. J.* 8, 490
  - (125) Humbert-Droz, P., Mordier, D., Doelker, E. (1982), Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études préformulation, *Pharm. Acta Helv.* 57(5-6), 136-143
  - (126) Humbert-Droz, P., Mordier, D., Doelker, E. (1983), Densification Behaviour of Powder Mixtures, *Acta Pharm. Technol.* 29, 69-73
  - (127) Hwang, R., Gemoules, M., Ramlose, D., Thomasson, C., (1998), A Systematic Formulation Optimization Process for a Generic Pharmaceutical Tablet, *Pharm. Technol.* 1998(May), 48-64
  - (128) Hüttenrauch, R. (1977), Über die Äquivalenz von Gitterstörungen und Energiespeicherung in verpressten Feststoffen, *Pharmazie* 32(6), 355-356
  - (129) Hüttenrauch, R. (1978), Molekulargalenik als Grundlage moderner Arzneiformung, *Acta Pharm. Technol. Suppl.* 6, 55-127
  - (130) Hüttenrauch, R. (1988), Grundfragen der Galenik, *Dt. Apotheker Zeitg.* 128(18), 951-961
  - (131) Hüttenrauch, R., Dietze, U. (1977), Über die Reaktionsgeschwindigkeit der Tablettenbildung, *Pharmazie* 32, 47-48
  - (132) Hüttenrauch, R., Fricke, S. (1989), Polymorphie und Agglomerierbarkeit bei Piroxicam, *Pharmazie* 44(10), 726-727
  - (133) Hüttenrauch, R., Jacob, J. (1977), Einfluß von Schmiermitteln auf die Preßdruckverteilung in Komprimaten, *Pharmazie* 32, 49-50
  - (134) Hüttenrauch, R., Jacob, J. (1978), Mechanism of the tensid effect in tableting, *Int. J. Pharm.* 1, 183-184
  - (135) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1976), Wie kristallin sind „mikrokristalline“ Cellulosen ?, *Pharmazie* 31 (3), 183 - 187
  - (136) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1976), Molekulargalenik 1. Mitteilung: Abhängigkeit der Komprimathärte vom Ordnungsgrad der Grundstoffe, *Pharmazie* 31(4), 259-260
  - (137) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1976), Molekulargalenik 5. Mitteilung: Zur kompressionsbedingten Änderung der Kristallinität bei Lactose, *Pharmazie* 31, 330-331
  - (138) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1976), Molekulargalenik 6. Mitteilung: Über Komprimatbildungen aus aktivierten Grundstoffen am Beispiel der Lactose, *Pharmazie* 31, 331
  - (139) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1976), Molekulargalenik 11. Mitteilung: Einfluß des Pressdruckes auf den Ordnungsgrad von Cellulosepulvern, *Pharmazie* 31(7), 490-491
  - (140) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1976), Molekulargalenik 13. Mitteilung: Über ein festigkeitsbestimmendes Paradoxon in der Tablettenherstellung, *Pharmazie* 31(8), 576-577
  - (141) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1976), Molekulargalenik, 16. Mitteilung, *Pharmazie* 31, 653-654
  - (142) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1977), Rekristallisation aktivierter Feststoffe beim Verpressen, *Pharmazie* 32(2), 129-130
  - (143) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1977), Zur Umkehr des Korngrößeneffektes in der Tablettierung durch Gleitmittel, *Pharmazie* 32(8/9), 533-534

- 
- (144) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1978), Zur Stabilität von Gitterstörungen. Thermische Desaktivierung organischer Feststoffe, *Pharmazie* 33(6), 376-377
  - (145) Hüttenrauch, R., Keiner, I. (1978), Einfluß des Pressdruckes auf die Rekristallisation aktivierter Pulver bei der Tablettenherstellung, *Pharmazie* 33(9), 610
  - (146) Ichikawa, J., Imagawa, K., Kaneniwa, N. (1988), The Effect of Crystal Hardness on Compaction Propensity, *Chem. Pharm. Bull.* 36(7), 2699-2702
  - (147) Iida, K., Aoki, K. et al. (1997), A Comparative Evaluation of the Mechanical Properties of Various Celluloses, *Chem. Pharm. Bull.* 45 (1), 217 - 220
  - (148) Imbert, C., Tchoreloff, P., Leclerc, Courraze, G. (1998), Investigation of powder compaction using the percolation theory applied to mechanical properties of compacts, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 175-176
  - (149) Imbert, C., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Courraze, G. (1997), Indices of tableting performance and application of percolation theory to powder compaction, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 273-282
  - (150) Jacob, J., Hüttenrauch, R. (1982), Abhängigkeit der Preßdruckverteilung von der Tablettengeometrie, *Acta Pharm. Technol.* 28(1), 44-52
  - (151) Järvinen, M.J., Juslin, M.J. (1974), *Farm. Aikak* 83, 1-8
  - (152) Jetzer, W., Leuenberger, H. (1984), Zur Bestimmung der Deckeltendenz von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen, *Pharm. Acta Helv.* 59(1), 2-7
  - (153) Jetzer, W., Leuenberger, H., Sucker, H. (1983), *Pharm. Technol.* 7(11), 33-48
  - (154) Jones, T.M. (1978), Preformulation Studies to Predict the Compaction Properties of materials Used in Tablets and Capsules, *Acta Pharm. Technol. Suppl.* 6, 141-159
  - (155) Juslin, M.J., Paronen, T.P. (1980), On the accuracy of displacement measurements by instrumented single-punch machines, *J. Pharm. Pharmacol.* 32, 796-798
  - (156) Kala, H., Moldenhauer, H., Giese, R., Kedvessy, G., Selmeczi, B., Pintye-Hodi, K. (1981), Zur Polymorphie von Sulfathiazol und seinem kristallografischen Verhalten unter Preßdruck, *Pharmazie* 36(12), 833-838
  - (157) Kawakita, K. (1966), a Comparison Of Equations for Powder Compression, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 39, 1364-1368
  - (158) Kikuta, J., Kitamori, N. (1985), *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11 (4), 845-854
  - (159) Khossravi, D., Morehead, W.T. (1997), Consolidation Mechanisms of Pharmaceutical Solids: A Multi-Compression Cycle Approach, *Pharm. Res.* 14(8), 1039-1045
  - (160) Kirchner, K., Bühler, H., Litzenburger, W., Freiermuth, D. (1981), Untersuchung des Trennfestigkeitsverhaltens von Preßagglomeraten, *Acta Pharm. Technol.* 27(2), 85-91
  - (161) Koch, H. (1990), Bewertung der Presseigenschaften pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe anhand von Presskraft-Zeit-Kurven, Inaugural-Dissertation Marburg
  - (162) Kommentar DAB, S. 1121-1124
  - (163) Kommentar zur PH. EUR. 1997, Monografie Lactose-Monohydrat, 9. Lfg. 1998
  - (164) Kommentar zur PH. EUR. 1997, Monografie Wasserfreie Lactose, 9. Lfg. 1998
  - (165) Kondo, T., Sawatari, C. (1996), A Fourier transform infra-red spectroscopic analysis of the character of hydrogen bonds in amorphous cellulose, *Polymer*, 37 (3), 393-399
  - (166) Konkel, P., Mielck, J.B. (1992), A Compaction Study of Directly Compressible Vitamin Preparations for the Development of a Chewable tablet: Part I, *Pharm. Technol. Int.* 4(3), 62-70

- 
- (167) Konkel, P., Mielck, J.B. (1992), , A Compaction Study of Directly Compressible Vitamin Preparations for the Development of a Chewable tablet: Part II, Pharm. Technol. Int. 4(4), 28-33
  - (168) Konkel, P., Mielck, J.B. (1997), Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on an reciprocating and on a rotary tableting machine for high speed production, Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 289-301
  - (169) Kopp, S. (1986), Untersuchung des Einflusses von kristallographischen Modifikationen auf Tablettier- und Tabletteneigenschaften am Beispiel von Phenobarbital, Dissertation Universität Tübingen
  - (170) Kopp-Kubel, S., Beyer, C., Graf, E., Doelker, E., Studien des Bruchverhaltens von Tabletten am Beispiel einer isotropen und einer anisotropen Modellschubstanz, Acta Pharm. Technol. 36(1), 24-29
  - (171) Krieder, M., Fähler, F.J., Baumgartner, K. (1995), Determination of tablet hardness with strain gauge equipped instruments, Drug Dev. Ind. Pharm. 21(9), 2201-2212
  - (172) Krumme, M., Bestimmung von Bruchkurven bei Tabletten - Einblicke in den Bindungsmechanismus (1993), DPhG-Jahreskongreß Saarbrücken, DC10
  - (173) Krumme, M., Schwabe, L., Frömming, K. (2000), Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis, Eur. J. Pharm. Biopharm. 49, 275-286
  - (174) Krycer, I., Pope, D.G., The interpretation of powder compaction data - A critical review, Drug Dev. Ind. Pharm. 8(3), 307-342
  - (175) Kuentz, M., Leuenberger, H. (1998), Modified Young's Modulus of Microcrystalline Cellulose Tablets and the Directed Continuum Percolation Model, Pharm. Dev. Technol. 3(1), 13-19
  - (176) Kuentz, M., Leuenberger, H. (1999), Pressure Susceptibility of Polymer Tablets as a Critical Property: A Modified Heckel Equation, J. Pharm. Sci. 88(2), 174-179
  - (177) Kuentz, M., Leuenberger, H., Kolb, M. (1999), Elasticity of polymer tablets considered as a network of contacts, S.T.P. Pharma Sci. 9(6), 531-538
  - (178) Kuentz, M., Leuenberger, H., Kolb, M. (1999), Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities, Int. J. Pharm. 182, 243-255
  - (179) Kumar, V., Kothari, S.H. (1999), Effect of compressional force on the crystallinity of directly compressible cellulose excipients, Int. J. Pharm. 177, 173-182
  - (180) Kurup, T. R. R., Pilpel, N. (1978), Powder Technol. 19, 147-155
  - (181) Kussendrager, K.D. (1993), Hilfsstoffe für feste Arzneiformen - Qualitätskriterien und Austauschbarkeit, Herstellungsweisen von Lactose und ihre physikalisch-pharmazeutischen Eigenschaften, APV-Kurs 614, Königswinter
  - (182) Laich, T., Hundt, T., Kissel, T. (1995a), Experimentelle Untersuchungen zur Reibungsarbeit beim Tablettieren mit Hilfe der axialen Matrizenwandkraftmessung, Pharm. Ind. 57(8), 686-693
  - (183) Laich, T., Kissel, T. (1995b), Axiales Matrizenwandkraftminimum, Pharm. Ind. 57(2), 174-182
  - (184) Laich, T., Kissel, T. (1998), Untersuchung schmiermittelabhängiger Kenngrößen an einer Excentertablettenpresse ausgerüstet mit einem externen Schmieresystem, Pharm. Ind. 60 (6), 547-554

- 
- (185) Larhrib, H., Wells, J.I., Rubinstein, M.H. (1997), Compressing polyethylene glycols: the effect of compression pressure and speed, *Int. J. Pharm.* 147, 199-205
  - (186) Law, M.F.L., Deasy, P.B., McLaughlin, J.P., Gabriel, S. (1997), Comparison of two commercial brands of microcrystalline cellulose for extrusion-spheronization, *J. Microcapsulation* 14(6), 713-723
  - (187) Leitritz, M., Krumme, M., Schmidt, P.C. (1996), Force-time Curves of a Rotary Tablet Press. Interpretation of the Compressibility of a Modified Starch Containing Various Amounts of Moisture, *Int. J. Pharm.* 48, 456-462
  - (188) Lerk, C.F. (1987), Physikalisch-pharmazeutische Eigenschaften von Lactose, *Pharmazie in unserer Zeit* 16(2), 38-46
  - (189) Lerk, C.F., Andreae, A.C., de Boer, A.H., de Hoog, P., Kussendrager, K., van Leverink, J. (1984), Alternations of  $\alpha$ -Lactose During Differential Scanning Calorimetry, *J.Pharm.Sci.* 73(6), 856-857
  - (190) Lerk, C.F., Andreae, A.C., de Boer, A.H., de Hoog, P., Kussendrager, K., van Leverink, J. (1984), Transitions of Lactoses by Mechanical and Thermal Treatment, *J.Pharm.Sci.* 73(6), 857-859
  - (191) Leuenberger, H. (1980), Zur Theorie der Pulverkompression, Habilitationsschrift, Universität Basel
  - (192) Leuenberger, H., Hiestand, E.N., Sucker, H. (1981), Ein Beitrag zur Theorie der Pulverkompression, *Chem. Ing. Tech.* 53, 42-44
  - (193) Leuenberger, H., Ineichen, L. (1997), Percolation theory and physics of compression, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 269-272
  - (194) Leuenberger, H., Jetzer, W. (1984), The compactibility of powder systems – A novel approach, *Powder Technology* 37, 209-218
  - (195) Leuenberger, H., Leu, R., Bonny, J.D. (1992), Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 723-726
  - (196) Leuenberger, H., Rohera, B.D. (1985), Pressgleichungen für binäre Pulvermischungen, *Pharm. Acta Helv.* 60, 279-286
  - (197) Leuenberger, H., Rohera, B.D. (1986), Fundamentals of Powder Compression. II. The Compression of Binary Powder Mixture, *Pharm. Res.* 3, 65-74
  - (198) Leuenberger, H., Rohera, B.D. (1986a), Fundamentals of Powder Compression. I. The Compactility and Compressibility of Pharmaceutical Powders, *Pharm. Res.* 3(1), 12-22
  - (199) Leuenberger, H., Ruth, (1992), Formation of a tablet: A site and bond percolation phenomenon, *J. Pharm. Sci.* 81, 976-982
  - (200) Lewis, G.A., Chariot, M. (1992), *Pharm. Tech. Int.* 4(9), 46-51
  - (201) Lüdde, K.-H., Kawakita, K. (1966), Die Pulverkompression, *Pharmazie* 21, 393-403
  - (202) Lum, S.K., Duncan-Hewitt, W.C. (1999), Powder Densification. 1. Particle-Particle Basis for Incorporation of Viscoelastic Material Properties, *J. Pharm. Sci.*, 88(2), 261-276
  - (203) Lum, S.K., Hoag, S.W., Duncan-Hewitt, W.C. (1998), Powder densification. 2. Viscoelastic Material Properties in Modelling the Uniaxial Compaction of Powders, *J. Pharm. Sci.* 87(8), 909-916
  - (204) Maarschalk, K. van der Voort, Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F. (1996), Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids, *Int. J. Pharm.* 140, 185-193
  - (205) Maarschalk, K. Van der Voort, Vromans, H., Groenendijk, W., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F. (1997), Effect of water on the deformation and bonding of pregelatinized starch compacts, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 253-260



- 
- (206) Magister, G., George, J. (1980), Zelluloseprodukte vom Typ Heweten und ihre Einsatzmöglichkeiten im Bereich Pharmazie, *Pharmazeut. Praxis* 35, 224-228
  - (207) Malamataris, S., Hatjichristos, T., Rees, J.E. (1996), Apparent compressive elastic modulus and strength isotropy of compacts formed from binary powder mixes, *Int. J. Pharm.* 141, 101-108
  - (208) Malamataris, S., Pilpel, N. (1983), Tensile strength and compression of coated pharmaceutical powders: tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 1-6
  - (209) Mandelbrot, B.B. (1987), *Die fraktale Geometrie der Natur*, Birkhäuser Verlag, Basel, Boston
  - (210) Martinez-Pacheco, R., Vila-Jato, J.L., Souto, C., Gomez-Amoza, J.L. (1990), The effect of maximum compression force and drug content on the compression force-time profile parameters, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16(2), 243-254
  - (211) Mashadi, A.B., Newton, J.M. (1988), Determination of the Critical Stress Intensity Factor (KIC) of Compacted Pharmaceutical Powders by the Double Torsion Method, *J. Pharm. Pharmacol.* 40, 597-600
  - (212) Masteau, J.C., Thomas, G., (1998), Evaluation and modelling of porosity and tensile strength of pharmaceutical tablets during compaction, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 205-206
  - (213) Masteau, J.C., Thomas, G., Chulia, D. (1998), Influence of the isobaric contact time on different tablet properties, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 149-150
  - (214) Mielck, J.B., Stark, G. (1995), Tableting of Powder Mixtures: Parameters of Evolved Pressure-Time Profiles Indicate Percolation Thresholds During Tableting, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 41(4), 206-214
  - (215) Minchom, C.M., Armstrong, N.A. (1988), A proposed technique for expressing the capacity of directly compressible tablet diluents, *J. Pharm. Pharmacol.* 40 Suppl., 69 P
  - (216) Mitrevej, A., Faroongsarng, D., Sinchaipanid, N. (1996), Compression behavior of spray dried rice starch, *Int. J. Pharm.* 140, 61-68
  - (217) Moldenhauer, H., Kala, H., Zessin, G., Dittgen, M. (1980), Zur pharmazeutischen Technologie der Tablettierung, *Pharmazie* 35, 714-726
  - (218) Mollan, M.J., Celik, M. (1994), Tableability of maltodextrins and acetaminophen mixtures, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(20), 3131-3149
  - (219) Mollan Jr., M.J., Chang, N., Celik, M. (1995), The Effect of reworking on the Postcompaction Properties of Microcrystalline Cellulose Formulations, *Pharm. Technol.*, Oct. 1995, 59-70
  - (220) Mouveau, F., Gousset, G. (1998), Relationship between the properties of excipient mixtures used in compression and the performance of the tablets manufactured on an industrial press, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 237-238
  - (221) Müller, B.W., Steffens, K.-J., List, P.H. (1982), Elimination der Stauchung bei Kraft-Weg-Messungen mit Exzentermaschinen, *Pharm. Ind.* 44, 636-640
  - (222) Müller, F., Caspar, U. (1984), Viskoelastische Phänomene während der Tablettierung, *Pharm. Ind.* 46, 1049-1056
  - (223) Müller, F., Emschermann, B. (1979), Zur analogen Messung und numerischen Auswertung von Druckmessungen an Exzentermaschinen, *Acta Pharm. Technol.* 25, Suppl. 7, 71
  - (224) Müller, G. (1971), Differentialthermoanalytische Untersuchungen an Zellulosefaserstoffen, *Wissenschaftliche Zeitschrift der Technischen Universität Dresden* 20 (3), 699 - 705

- 
- (225) Munoz-Ruiz, A., Wihervaara, M., Hakkinen, M., Juslin, M., Paronen, P. (1997), Frictional Work in Double-Sided Tablet Compression, *J. Pharm. Sci.* 86(4), 481-486
  - (226) Nebgen, G., Gross, D., Lehmann, V., Müller, F. (1995), <sup>1</sup>H-NMR Microscopy of Tablets, *J. Pharm. Sci.* 84(3), 283-291
  - (227) Nelson, E. (1955b), The Physics of Tablet Compression VIII, *J. Amer. Pharm. Ass.* 65(8), 494-497
  - (228) Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T. (1955a), The Physics of Tablet Compression VII. Determination of Energy Expenditure in the Tablet Compression Process, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 44, 93-96
  - (229) Nelson, E., Naqvi, S.M., Busse, L.W., Higuchi, T. (1954), The Physics of Tablet Compression IV., *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 43, 93-96
  - (230) Newton, J.M., Hairian, I., Podczek, F. (2000), The determination of the mechanical properties of elongated tablets of varying cross section, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49, 59-64
  - (231) Newton, J.M., Rowley, G. et al. (1971), *J. Pharm. Pharmacol. Suppl.* 23, 195S
  - (232) Nicolas, V., Chamblin, O., Andres, C., Rochat-Gonthier, M.-H., Pourcelot, Y. (1998), Behaviour of a new grade of microcrystalline cellulose at various environmental relative humidities, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV, Paris*
  - (233) Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Itoh, A., Kawashima, Kiuchi, K. (1994), Preparation of Agglomerated Crystals for Direct Tabletting and Microcapsulation by the Spherical Crystallization Technique with a Continuous System, *Pharm. Res.* 11(4), 478-484
  - (234) Nokhodchi, A., Ford, J.L., Rowe, P.H., Rubinstein, M.H. (1996), The Effect of Moisture on the Heckel and Energy Analysis of Hydroxypropylmethylcellulose 2208, *J. Pharm. Pharmacol.* 48, 1122-1127
  - (235) Nokhodi, A., Rubinstein, M.H. (1998), The effect of moisture on the compaction properties of the binary mixture of hydroxypropylmethyl cellulose K4M/ibuprofen, *S.T.P. Pharma Sci.* 8 (6), 349-356
  - (236) Nokhodchi, A., Rubinstein, M.H., Larhrib, Guyot, J.C. (1995), The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen, *Int. J. Pharm.* 120, 13-20
  - (237) Obae, K., Iihima, H., Imada, K. (1999), Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength, *Int. J. Pharm.* 182, 155-164
  - (238) Omelczuk, M.O., McGinity, J.W. (1995), A comparative investigation of the compaction and dissolution properties of tablets containing poly(DL-lactic acid) as a binder and retardant polymer, *S.T.P. Pharma Sci.* 5(3), 181-186
  - (239) Olmo, I.G., Ghaly, E.S. (1999), Compressional Characterization of Two Dextrose-based Directly Compressible Excipients Using an Instrumented Tablet Press, *Pharm. Dev. and Technol.* 4(2)
  - (240) Parmentier, W. (1978), Untersuchungen zur Interpretation von Kraft-Weg-Diagrammen, *Pharm. Ind.* 40, 860-865
  - (241) Paronen, P. (1986), Heckel Plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12(11-13), 1903-1912
  - (242) Paronen, P., Ilkka, J., Porosity-Pressure Functions, in: Alderborn, G., Nyström, C. (ed.), *Pharmaceutical powder compaction technology*, Marcel Dekker Inc., New York (1995)
  - (243) Paronen, P., Juslin, M. (1983), Compressional characteristics of four starches, *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 627-635
  - (244) Paronen, P., Müller, F. (1987), Linear Viscoelastic Models for Tablet Compression, *Acta Pharm. Technol.* 33, 169-173

- 
- (245) Parrott, E.L., Compression, in: Liermann et al. Pharmaceutical systems: Tablets, Vol 2, second ed.
  - (246) Perelmann, V.E., Roman, O.V. (1972), The Application of the Limiting Stress Condition Theory to Predicting the Consolidation Characteristics of Particular Matter, Proceedings of the first international conference on the compaction and consolidation of particular matter, Brighton
  - (247) Pharmeuropa 8 (1), 126-128
  - (248) Picker, K.M. (2000), A new theoretical model to characterize the densification behavior of tableting materials, Eur. J. Pharm. Biopharm. 49, 267-273
  - (249) Picker, K.M., Mielck, J.B. (1998), Effect of Relative Humidity During Tableting on Matrix Formation of Hydrocolloids: Densification Behavior of Cellulose Ethers, Pharm. Dev. Technol. 3(1), 31-41
  - (250) Picker, K.M., Nyamweya, N.N., Hoag, S.W. (1998), The Effect of Glass transition Temperature of MCC on the Compaction Properties, AAPS annual meeting, San Francisco
  - (251) Pitt, K.G., Newton, M., Richardson, R., Stanley, P. (1989), The Matrial Tensile Strength of Convex-faced Aspirin Tablets, J. Pharm. Pharmacol. 41, 289-292
  - (252) Pitt, K.G., Newton, J.M., Stanley, P. (1990), Effects of Compaction Variables on Porosity and Material Tensile Strength of Convex-faced Aspirin Tablets, J. Pharm. Pharmacol. 42, 219-225
  - (253) Podczek, F., Wenzel, U. (1989), Untersuchungen zur Direkttablettierung von Arzneistoffen, Pharm. Ind. 51, 524-527
  - (254) Podczek, F., Wenzel, U. (1989), Untersuchungen zur Direkttablettierung pharmazeutisch verwendeter Substanzen mit Hilfe der multivariaten Datenanalyse, Pharmazie 44, 468-472
  - (255) Podczek, F., Wenzel, U. (1990), Entwicklung fester peroraler Arzneiformen mit Hilfe multivariater mathematischer Verfahren, Teil 1: Softwaresystem zur rechnergestützten Arzneiformentwicklung, Pharm. Ind. 52, 230-233
  - (256) Podczek, F., Wenzel, U. (1990), Entwicklung fester peroraler Arzneiformen mit Hilfe multivariater mathematischer Verfahren, Teil 2: Datenanalyse, Pharm. Ind. 52, 348-351
  - (257) Poldermann, J., de Blaey, C., Braakman, D.R., Burger, H. (1969), Pharm. Weekblad 104, 575
  - (258) Ragnarsson, G., Sjögren, J. (1983), Work of friction and net work during compaction, J. Pharm. Pharmacol. 35, 201-204
  - (259) Ragnarsson, G., Sjögren, J. (1985), Force-displacement measurements in tableting, J. Pharm. Pharmacol. 37, 145-150
  - (260) Rajabi-Siahboomi, A.R., Nokhodi, A., Rubinstein, M.H. (1998), Compaction Behaviour of Hydrophilic Cellulose Ether Polymers, Pharm. Technol., Yearbook 1998, 32-40
  - (261) Rees, J.E., Malamataris, S. (1993), Can Creep Analysis be used to Predict Optimal Conditions for Tablet Precompression?, Pharm. Tech. Int., May, 32-40
  - (262) Rees, J.E., Rue, P.J. (1978), Time-dependent deformation of some direct compression excipients, J. Pharm. Pharmacol. 30, 601-607
  - (263) Renoux, R., Demazieres, J.A., Cardot, J.M., Aiache, J.M. (1996), Experimental designed optimization of direct compression tablets, Drug. Dev. Ind. Pharm. 22(2), 103-109
  - (264) Revesz, P., Hodi, K., Langer, I., Miseta, M. (1991), Gyogyszereszet 215-218
  - (265) Ridgway, C.J., Ridgway, K., Matthews, P. (1997), Modelling of the Void Space of Tablets Compacted Over a Range of Pressures, J. Pharm. Pharmacol. 49, 377-383

- 
- (266) Rime, A.F., Masuelle, D., Kubel, F., Hagemann, H.R., Doelker, E. (1997), Compressibility and compactibility of powdered polymers: poly(vinyl chloride) powders, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 315-322
  - (267) Rippie, E.G., Danielson, D.W. (1981), Viscoelastic Stress/Strain Behavior of Pharmaceutical Tablets: Analysis during Unloading and Postcompression Periods, *J. Pharm. Sci.* 70, 479-482
  - (268) Rocksloh, K., Rapp, F.-R., Aqbu Abed, S., Müller, W., Reher, M., Gauglitz, G., Schmidt, P.C. (1999), Optimization of Crushung Strength and Disintegration Time of a High-Dose Plant Extract Tablet by Neural Networks, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25(9), 1015-1025
  - (269) Roberts, R.J., Rowe, R.C. (1987), Source and batchwise variability in the compressibility of microcrystalline cellulose, *J. Pharm. Pharmacol.* 39 Suppl., 70P
  - (270) Rotthäuser, B., Kraus, G., Schmidt, P.C. (1996), Optimization of an Effervescent Tablet Formulation Lubricated with Spray Dried L-Leucine and Polyethylene Glycol 6000 Using Response Surface Methodology, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 42 (Suppl.), 21 S
  - (271) Rotthäuser, B., Kraus, G., Schmidt, P.C. (1998), Optimization of an effervescent tablet formulation containing spray dried L-leuycine and polyethylene glycol 6000 as lubricants using a central composite design, *Eur.J. Pharm.Biopharm.* 46, 85-94
  - (272) Rotthäuser, B., Schmidt, P.C. (1998), Vergleich von Schmiermitteln für Brausetabletten mittels Hauptkomponentenanalyse, *Pharm. Ind.* 60 (6), 541-546
  - (273) Roos, Y., Karel, M. (1990), Differential Scanning Calorimetry of Phase Transitions Affecting the Quality of Dehydrated Materials, *Biotechnol. Prog.* 6, 159-163
  - (274) Roos, Y., Karel, M. (1992), Crystallization of Amorphous Lactose, *J. Food Sci.* 57(3), 775-777
  - (275) Rowe, R.C., Roberts, R.J. (1994), Simulation of Crack Propagation in Porous Compacted Specimens of Microcrystalline Cellulose, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40(1), 9-13
  - (276) Rue, P.J., Rees, J.E. (1978), Limitations of the Heckel relation for predicting compaction maechanisms, *J. Pharm. Phamacol.* 30, 642-643
  - (277) Schekerdschijski, R., Minkov, E., Gushev, A., Trandafilov, T. (1973), *Pharmazie* 28, 450
  - (278) Schierstedt, D., Müller, F. (1982), Rückdehnung und Relaxation während der Tablettierung mit Exzentermaschinen, *Pharm. Ind.* 44, 932-937
  - (279) Schmidt, P.C., Ebel, S., Koch, H., Profitlich, T., Tenter, U. (1988), Preßkraft- und Weg-Zeit-Charakteristik von Rundlauftablettenpressen, 4. Mitt.: Quantitative Auswertung von Preßkraft-Zeit-Kurven, *Pharm. Ind.* 50, 1409-1412
  - (280) Schmidt, P.C., Koch, H. (1990), Descriptive Parameterierung von Preßkraft-Zeit-Kurven an Rundlauftablettenpressen, *Acta Pharm. Technol.* 36, 3 S
  - (281) Schmidt, P.C., Koch, H. (1991), Zur Auswertung von Preßkraft-Zeit-Kurven, *Eur. J. Biopharm.* 37, 7-13
  - (282) Schmidt, P.C., Leitritz, M. (1997), Compression force/time-profiles of microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate dihydrate and their binary mixtures – a critical consideration of experimental parameters, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 303-313

- 
- (283) Schmidt, P.C., Tenter, U. (1988 a), Preßkraft- und Weg-Zeit-Charakteristik von Rundlauftablettenpressen, 3. Mitt.: Vergleich verschiedener Preßmaterialien, *Pharm. Ind.* 50, 376-381
  - (284) Schmidt, P.C., Zwecker, M. (1990), Bewertung und Zusammenfassung von Zielgrößen bei der Tablettenentwicklung mit der modifizierten Simplex Methode, *Acta Pharm. Technol.* 36, 9 S
  - (285) Schmitt, E.A., Law, D., Zhang, G.G.F. (1999), Nucleation and Crystallization Kinetics of Hydrated Amorphous Lactose above the Glass Transition Temperature, *J. Pharm. Sci.* 88(3), 291-296
  - (286) Schurz, J., Klapp, H. (1976), Untersuchungen an mikrokristallinen und mikrofeinen Cellulosen, *Das Papier* 30 (12), 510-513
  - (287) Schwartz, J.B., Nguyen, N.H., Schnaare, R.L. (1994), Compaction studies on beads: compression and consolidation parameters, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20(20), 3105-3129
  - (288) Sebhatu, T., Ahlneck, C., Alderborn, G. (1997), The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles, *Int. J. Pharm.* 146, 101-114
  - (289) Sebhatu, T., Alderborn, G. (1999), Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size, *Eur. J. Pharm. Sci.* 8, 235-242
  - (290) Seth, P.L., Münzel, K. (1960), Vergleichende Untersuchung der Eigenschaften von Tabletten, die auf einer Exzentertablettenmaschine und auf einem Rundläufer gepreßt wurden, *Pharm. Ind.* 22, 392-395
  - (291) Shah, M.A., Wilson, R.G. (1968), Some Effects of Humidity and Heat on the Tableting Properties of Microcrystalline Cellulose Formulations, *J. Pharm. Sci.* 57, 181-182
  - (293) Shangraw, R.F., Wallace, J.W., Bowers, F.M. (1981), Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part I, *Pharm. Technol.* 1981, Sept., 69-78
  - (294) Shlanta, S., Milosovich, G. (1964), Compression of Pharmaceutical Powders I. Theory and Instrumentation, *J. Pharm. Sci.* 53, 562-564
  - (295) Shlieout, G., Zessin, G. (1996), Investigation of the mechanical properties of different pharmaceutical excipients during compression by use of the Fraser-Suzuki Function and the thermal-mechanical analysis, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42 (Suppl), 9S
  - (296) Shlieout, Zessin, G. (1998), Investigation of mechanical properties of two kinds of polyvinyl alcohol and its influence on the drug release from such matrix former, *Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*, Paris, 255-256
  - (297) Shotton, E., Ganderton, D. (1960), The strength of compressed tablets Part I. The measurement of tablet strength and its relation to compression forces, *J.Pharm. Pharmacol.*, 87 T-92 T
  - (298) Shukla, A.J., Price, J.C. (1991), Effect of moisture content on compression properties of directly compressible high beta-content anhydrous lactose, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17(15), 2067-2081
  - (299) Soltys, J., Lisowski, Z., Knapczyk, J. (1984), X-Ray Diffraction Study of the Crystallinity Index and the Structure of the Microcrystalline Cellulose, *Acta Pharm. Technol.* 30 (2), 174-180
  - (300) Stamm, A., Mathis, C. (1976), Verpreßbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, *Acta Pharm. Technol.* Suppl.1, 7-16

- 
- (301) Sterk, H., Sattler, W., Janosi, A., Paul, D., Esterbauer, H. (1987), Einsatz der <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie für die Bestimmung der Kristallinität in Cellulosen, Das Papier 41, 664-668
  - (302) Stricker, H. (Hrsg.), Physikalische Pharmazie, 3. Auflage (1987), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 507-512
  - (303) Strickland, W.A., Higuchi, T., Busse, L.W. (1960), The Physics of Tablet Compression X. Mechanism of Action and Evaluation of Tablet Lubricants, J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 49, 35-40
  - (304) Stubberud, L, Arwidsson, H.G., Larsson, A., Graffner, C. (1996), Water solid interactions II. Effect of moisture sorption and glass transition temperature on compactibility of microcrystalline cellulose alone or in binary mixtures with polyvinyl pyrrolidone, Int. J. Pharm. 34, 79-88
  - (305) Summers, M., Huckle, P. (1988), The study of compact behavior using multiple compression techniques, Acta Pharm. Technol. 34 (1), 13S
  - (306) Szabo-Revesz, P., Pintye-Hodi, K., Miseta, M., Selmeszi, B. (1996), Comparison between Microcrystalline Celluloses in the Direct Compression Process, Pharm. Technol. Eur., 04/1996, 31-39
  - (307) Takahara, J., Takayama, K., Nagai, T. (1997), Multi-objective simultaneous optimization technique based on an artificial neural network in sustained release formulations, J. Controlled release 49, 11-20
  - (308) Train, D. (1956), An investigation into the compaction of powders, J. Pharm. Pharmacol. 8, 745-761
  - (309) Travers, D.N., Merriman, M.P.H. (1970), Temperature changes occurring during the compression and recompression of solids, J. Pharm. Pharmacol. 32 Suppl., 11 S-16 S
  - (310) Upadrashta, S.M., Katikaneni, P.R. et al. (1994), Compressibility and compactibility properties of ethylcellulose, Int. J. Pharm. 112, 173-179
  - (311) van Kamp, H., Nolhuis, G., Lerk, C.F. (1988), Optimization of a Formulation Based on Lactoses for Direct Compression, Acta Pharm. Technol. 34, 11-16
  - (312) Veessler, S., Boistelle (1992), Influence of structure and size of crystalline aggregates on their compression ability, Drug Dev. Ind. Pharm. 18(5), 539-560
  - (313) Voegelé, H. (1973), Nachweis der „Mikrokristallinität“ von Zellulosen durch Differential-Thermo-Analyse (DTA) - Vergleiche mit ihrem Komprimierverhalten, Pharm. Ind. 35 (2), 78 - 79
  - (314) Vogel, P.F. (1992), Charakterisierung des Verformungsverhaltens von Tablettierhilfsstoffen mit einer Hochleistungs-Rundlaufpresse unter praxisnahen Bedingungen, Dissertation Eberhard-Karls-Universität Tübingen
  - (315) Voigt, R., Richter, M., Rahn, H.W., Polte, K.H. (1988), Einfluß von Bindemitteln auf die Energiebilanz bei der Kompression von Wirbelschichtgranulaten, Pharmazie 43, 251-254
  - (316) Vromans, H., Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Kussendrager, K.D. (1987), Studies of tableting properties of lactose. IX. The relationship between particle structure and compactibility of crystalline lactose, Int. J. Pharm. 39, 207-212
  - (317) Walker, E.E. (1923), The Properties of Powders. Part VI. The Compressibility of Powders, Trans. Faraday Soc. 19, 17-82
  - (318) Watt, P.R. (1988), Tablet machine instrumentation in pharmaceuticals: principles and practice, Ellis Horwood Ltd., Chichester
  - (319) Wei, S., Kumar, V., Banker, G.S. (1996), Phosphoric acid mediated depolymerization and decrystallization of cellulose: preparation of low crystallinity cellulose ..., Int. J. Pharm. 142, 175-181
  - (320) Weibull, W.J. (1951), Applied Mechanics 18, 193

- 
- (321) Wenzel, U., Podczeck, F. (1988), Beiträge zur Anwendung von Härtemessungen an Tabletten, *Acta Pharm. Technol.* 34, 208-212
- (322) Westerhuis, J.A., Coengracht, P.M.J., Lerk, C.F. (1997), Multivariate modelling of the tablet manufacturing process with wet granulation for tablet optimization and in-process control, *Int. J. Pharm.* 156, 109-117
- (323) Westerhuis, J.A., de Haan, et al. (1996), Optimisation of the composition and production of mannitol/microcrystalline cellulose tablets, *Int. J. Pharm.* 143, 151-162
- (324) Whiteman, M., Yarwood, R.J. (1988), The evaluation of six lactose-based materials as direct compression tablet excipients, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14(8), 1023-1040
- (325) Williams, R.O., Sriwongjanya, M., Barron, M.K. (1997), Compaction Properties of Microcrystalline Cellulose Using Tableting Indices, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23(7), 695-704
- (326) Wurster, D.E., Majuru, S., Oh, E. (1999), Prediction of the Hiestand Bonding Indices of Binary Powder Mixtures from Single-Component Bonding Indices, *Pharm. Dev. and Technol.* 4(2), 65-70
- (327) Yang, L., Venkatesh, G., Fassihi, R. (1996), Characterization of Compressibility and Compactibility of Poly(ethylene oxide) Polymers for Modified Release Application by Compaction Simulator, *J. Pharm. Sci.* 85 (10), 1085-1090
- (328) Yliruusi, J.K., Antikainen, O.K. (1997b), New Parameters Derived from tablet Compression Curves Part I., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23(1), 69-79
- (329) Yliruusi, J.K., Merkkü, P., Hellen, L., Antikainen, O.K. (1997a), A New Method to Evaluate the Elastic Behavior of Tablets During Compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23(1), 63-68
- (330) York, P. (1978), Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders, *J. Pharm. Pharmacol.* 30, 6-10
- (331) York, P. (1979), A consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behavior, *J. Pharm. Pharmacol.* 31, 244- 246
- (332) York, P. (1992), Crystal engineering and particle design for the powder compaction process, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18(6&7), 677-721
- (333) York, P., Pilpel, N. (1973), The tensile strength and compression behaviour of lactose, four fatty acids, and their mixtures in relation to tableting, *J. Pharm. Pharmacol* 25 Suppl., 1 P- 11 P
- (334) Yu, H.C.M., Rubinstein, M.H., Jackson, I.M., Elsabbagh, H.M. (1989), Compaction characterisation of paracetamol and avicel mixtures, *Drug Dev. Ind. Pharm* 15(5), 801-823

## Lebenslauf

- geboren am 11.05.1962 in Blankenburg/Harz  
Mein Vater Walter Gerecke war Offizier der NVA, später Angestellter der Deutschen Bank AG. Heute Rentner.  
Meine Mutter Karin Gerecke war Apothekenangestellte, später als Ökonom in verschiedene Betrieben tätig. Heute Rentnerin.

<b>Schulausbildung</b>	1968 – 1976	Polytechnische Oberschule	Brück/Mark
	1976 – 1978	Erweiterte Oberschule	Belzig
	1976 – 1978	Erweiterte Oberschule „B. Brecht“	Halberstadt

- Abitur, Note „Sehr gut“

<b>Wehrdienst</b>	1980 - 1983	Grenztruppen der DDR
-------------------	-------------	----------------------

<b>Studium</b>	1983 - 1988	Ernst-Moritz-Arndt-Universität	Greifswald
----------------	-------------	--------------------------------	------------

- Studiengang Pharmazie, Gesamtpredikat „Sehr gut“
- Verteidigung der Diplomarbeit mit „Ausgezeichnet“  
(Thema der Diplomarbeit: „Erarbeitung eines Wertungssystems zur rechnergesteuerten Metabolitensimulation durch MESI“)

01.09.1989                      Approbation zum Apotheker

<b>Berufserfahrung</b>	seit 1988	<b>Wissenschaftlicher Mitarbeiter</b>	
		Jenapharm GmbH & Co. KG	Jena
	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Mitarbeit an der Entwicklung von festen, halbfesten und flüssigen Arzneiformen</li><li>■ Beauftragter für Klinische Prüfpräparate</li><li>■ Beteiligt am Praktikum der Arzneiformenlehre (Propädeutikum) am Institut für Pharmazie der FSU, 1994 und 1995</li><li>■ Publikationen:<ul style="list-style-type: none"><li>- Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H. (1992), Microcrystalline Cellulose in Direct Tableting, <i>Manufacturing Chemist</i>, <u>64</u>(Jul), 17-21</li><li>- Gerecke, H., Timpe, C., Dittgen, M. (1993), Untersuchung der Teilungseigenschaften von Norethisteron-Tabletten mit Bruchkerbe, DPhG-Jahrestagung Saarbrücken 1993, Poster 105</li><li>- Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Osterwald, H. (1994), The use of sugar and sugar alcohols to enhance the solubility and bioavailability of drugs, <i>Eur. J. Pharm. Biopharm.</i> <u>40</u>(Suppl.), 14S</li><li>- Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Osterwald, H. (1995), Hot spin mixing - a new technology to manufacture solid dispersions, part 1: Testosterone, <i>Pharmazie</i> <u>50</u> (3), 225-226</li><li>- Dittgen, M., Gräser, T., Kaufmann, G., Gerecke, H., Osterwald, H., Oettel, M. (1995), Hot spin mixing - a new technology to manufacture solid dispersions, part 2: Dienogest, <i>Pharmazie</i> <u>50</u> (6), 438-439</li><li>- Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Osterwald, H. (1995), Hot spin mixing - a new technology to manufacture solid dispersions, part 3: progesterone, <i>Pharmazie</i> <u>50</u> (7), 507-508</li><li>- Gerecke, H., Dittgen, M., Fricke, S., Oelschläger, H. (1995), Influence of crystallinity on its compactibility and compressibility, <i>Proc. 1<sup>st</sup> World Meeting APGI/APV</i>, Budapest 1995, p. 207-208</li><li>- Fricke, S., Möller, I.P., Dittgen, M., Gerecke, H. (1996), Drug release from in situ formed biodegradable implants, <i>Pharmacy World Congress</i>, Jerusalem</li><li>- Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H. (1998), Solubility enhancement of steroids by high speed mixing with sugar and sugar alcohols, <i>AAPS annual meeting &amp; exposition</i>, San Francisco, poster 2444</li><li>- Dittgen, M., Gerecke, H., Fricke, S., Zimmermann, H., Matthey, K., Timpe, C., Börner, B., Härtl, A. (1998), Oral delivery of progesterone and estradiol by combined use of matrix and coating principle: evaluation by in vivo and in vitro studies (beagle dogs), <i>AAPS annual meeting &amp; exposition</i>, San Francisco, poster 1443</li></ul></li></ul>		



- beteiligt an mehreren Patenten:
  - DE19701949, Transdermales therapeutisches System, Jenapharm GmbH & Co. KG, Dittgen, M., Fricke, S., Völkel, C., Ahrens, K., Gerecke, H., Filed 1997, Published 1998
  - DE19701912, Injizierbares Implantat, Jenapharm GmbH & Co. KG, Dittgen, M., Fricke, S., Gerecke, H., Möller, I., Völkel, C., Filed 1997, Granted 1998
  - DE19718012, Verfahren zur Herstellung peroral anwendbarer fester Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstoffabgabe, Jenapharm GmbH & Co. KG, Dittgen, M., Fricke, S., Timpe, C., Gerecke, H., Eichardt, A., Filed 1997, Granted 1998
  - DE4406462, Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung fester Dispersionen, Jenapharm GmbH, Dittgen, M., Osterwald, H., Gerecke, H., Oettel, M., Schwarz, S., Filed 1994, Published 1995

seit 2001

### **Fachgruppenleiter**

Jenapharm GmbH & Co. KG

Weimar

- Leiter des Technikums Feste Arzneiformen
- Verantwortlich für Entwicklung, Klinikmusterfertigung von festen Arzneiformen und deren Überführung und Validierung in die Produktion
- Stellvertretender Herstellungsleiter der Jenapharm
- Vortrag am 3.6.2003 im Seminar der Pharmazeutischen Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena über „Einfluss des Ordnungsgrades auf die Tablettierparameter von ausgewählten Cellulose- und Lactosequalitäten“

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit in der Zeit von 1994-2002 selbständig in den Laboratorien der Firma Jenapharm GmbH und Co. KG und im Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller-Universität Jena angefertigt und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Die Arbeit erfuhr eine Unterbrechung durch den plötzlichen Tod von Frau Prof. K. Westessen (†2001) und die Verlagerung meines Tätigkeitsbereiches nach Weimar.

Jena, den 30.09.2003

Hagen Gerecke